

НОВЫЕ ДАННЫЕ
ПО
ФАРМАКОЛОГИИ
РЕТИКУЛЯРНОЙ
ФОРМАЦИИ
И
СИНАПТИЧЕСКОЙ
ПЕРЕДАЧИ



ЛЕНИНГРАД

4958

НО

ФА

РЕТИКУЛ

СИНАПТИ

действ

Ишбакоу
Бериса
авиоро

ЛЕН

НОВЫЕ ДАННЫЕ
ПО
ФАРМАКОЛОГИИ
РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ
И
СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

С предисловием
действительного члена АМН СССР
В. В. ЗАКУСОВА

*Искренне уважаемому Евгению
Борисовичу от одного из
авторов.*

13. 06. 58. Мина

NEW DATA ON PHARMACOLOGY OF THE RETICULAR FORMATION AND SYNAPTIC TRANSMISSION

Preface of the Member of the USSR
Academy of Medical Science
V. V. ZAKOUSOV

LENINGRAD • 1958

Предисловие
От авторов

Фарм

А. В. Вальдман. Влияние фармакологических веществ на возбуждения по спинальным нервам.
В. П. Лебедев. Физические и химические факторы в нисходящих отделах спинного мозга.
Э. Б. Арушанян. Нисходящие системы и их фармакологическое влияние на систему ретикулярных формаций.
А. В. Вальдман. Влияние фармакологических веществ на систему ретикулярных формаций.
Э. Б. Арушанян. Влияние фармакологических веществ на рефлексы при раздражении нисходящих путей.
В. П. Лебедев. Влияние фармакологических веществ на тормозные реакции.
Г. В. Ковалев. О механизме действия морфина на систему морфина.
М. И. Пальмевская. Значение тиктов на центральную нервную систему.

Фармако

Э. И. Иванов. Влияние фармакологических веществ на спинальные рефлексы.
А. В. Вальдман. Влияние фармакологических веществ на спинальные рефлексы.
А. В. Вальдман. Влияние фармакологических веществ на спинальные рефлексы.
А. И. Шенников. Комбинированное влияние фармакологических веществ на нервно-мышечную передачу.
М. И. Пальмевская. Влияние фармакологических веществ на нервно-мышечную передачу.
В. П. Лебедев. Влияние фармакологических веществ на нервно-мышечную передачу.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	Стр. 7
От авторов	9

Фармакология ретикулярной формации

А. В. Вальдман. Влияние фармакологических веществ на проведение возбуждения по специфической и диффузной афферентным системам	13
В. П. Лебедев. Физиологическая и фармакологическая характеристика нисходящих облегчающих влияний ретикулярной формации мозгового ствола	36
Э. Б. Арушанян. Нисходящие тормозящие влияния экстрапирамидной системы и их фармакологическое изучение	51
А. В. Вальдман. Влияние анальгетиков на нисходящую тормозящую систему ретикулярной формации мозгового ствола	64
Э. Б. Арушанян. Влияние анальгетиков на сеченовское торможение	75
Э. Б. Арушанян. Влияние морфина и промедола на торможение коленного рефлекса при раздражении мозжечка	80
В. П. Лебедев. Влияние нейроплегических веществ на различные отделы облегчающих и тормозящих областей мозгового ствола	87
Г. В. Ковалев. О механизме облегчающего влияния анальгетиков на сосудистые реакции	94
Г. В. Ковалев. Влияние звуковых раздражений на болеутоляющее действие морфина	100
М. И. Пальчевская. Значение дистантных рецепторов в действии аналептиков на центральную нервную систему	106

Фармакология синаптической передачи

З. Н. Иванова. Влияние аминазина и анальгетиков на рефлекторные реакции, возникающие при раздражении верхних и нижних дыхательных путей	113
А. В. Вальдман. Влияние анальгетиков на интероцептивное торможение сгибательного рефлекса и кортикального двигательного ответа	120
А. В. Вальдман. Влияние анальгетиков на торможение сгибательного и коленного рефлексов при интероцептивном раздражении у спинальных кошек	128
А. И. Шевченко. Комбинированное действие наркотиков и курареподобных веществ на нервно-мышечную передачу	140
М. И. Тищенко. Некоторые особенности влияния новокаина на нервно-мышечную и центральную передачу возбуждения	148
В. П. Лебедев. Анализ влияния новокаина на передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце	160

	Стр.
В. П. Лебедев. К механизму терапевтического действия новокаиновой околопочечной блокады	168
А. В. Вальдман. Влияние аналгетиков на изменения лабильности рефлек- торных центров спинного мозга при интероцептивном раздражении . .	174
А. И. Шаповалов. Влияние инсулиновой гипогликемии на некоторые показатели функционального состояния нервной системы	181
А. В. Вальдман. Влияние аналгетиков на развитие истериозиса	187
А. И. Шаповалов. Влияние фармакологических веществ на синаптиче- скую передачу при гипотермии (обзор литературы)	197
А. И. Шаповалов. Влияние курареподобных веществ на нервно-мышеч- ную передачу при гипотермии	207
Г. В. Ковалев. Влияние аналгетиков на рефлекторные изменения кровя- ного давления и дыхания при раздражении мочевого пузыря и седа- лищного нерва в условиях гипотермии	217
Г. В. Ковалев. Влияние аналгетиков на дыхание и кровообращение в условиях охлажденного организма	225
Чжан Кэ-И. О рефлекторном компоненте в действии сердечных глюко- зидов	232
Литература	243

Preface . . .
Authors' Rem

A. V. Valdman
fic and L
V. P. Lebedev
cending Fa
E. B. Arushan
and Their
A. V. Valdman
of Reticul
E. B. Arushan
E. B. Arushan
Inhibition
V. P. Lebedev. E
and Inhibi
G. V. Kovalev. c
lar Reactio
G. V. Kovalev.
Morphine
M. I. Palchevsk
of Analeptics o

T
Z. N. Ivanova. T
Evoked by
A. V. Valdman.
Reflex and
A. V. Valdman.
Reflexes Ev
M. I. Shevtchenko
on the Neuro
V. P. Tishchenko
ro-Muscular
V. P. Lebedev. A
mission from
V. P. Lebedev. O
ckade
A. V. Valdman.
of the Spin

Cmp.

168
174
181
187
197
207
217
225
232
243

CONTENTS

Page

Preface	7
Authors' Remarks	9

The pharmacology of reticular formation

A. V. Valdman. Effect of Drugs on Synaptic Transmission Along the Specific and Diffuse Afferent Systems	13
V. P. Lebedev. Physiological and Pharmacological Characteristics of Descending Facilitating Effects of Reticular Formation of the Brain Stem	36
E. B. Arushanian. Descending Inhibitory Effects on Extrapyramidal System and Their Pharmacological Study	51
A. V. Valdman. Effect of Analgesics on Descending Inhibitory System of Reticular Formation of the Brain Stem	64
E. B. Arushanian. Effect of Analgesics on Sechenov's Inhibition	75
E. B. Arushanian. Effect of Morphine and Promedole on the Cerebellum Inhibition of the Knee Jerk	80
V. P. Lebedev. Effect of Neuroplegic Drugs on Different Points of Facilitating and Inhibitory Areas of the Brain Stem	87
G. V. Kovalev. On Mechanism of Facilitating Effect of Analgesics on Vascular Reactions	94
G. V. Kovalev. The Effect of Sound Stimulation on Analgesic Action of Morphine	100
M. I. Palchevskaya. The Significance of Distant Receptors in the Effect of Analeptics on the Central Nervous System.	106

The pharmacology of synaptic transmission

Z. N. Ivanova. The Effect of Aminazine and Analgesics on Reflex Responses Evoked by Irritation of Upper and Lower Respiratory Tracts	113
A. V. Valdman. Effect of Analgesics on Interoceptive Inhibition of Flexor Reflex and Cortical Motor Response	120
A. V. Valdman. Effect of Analgesics on the Inhibition of Flexor and Knee Reflexes Evoked by Interoceptive Stimulation in Spinal Cats.	128
A. I. Shevtchenko. A Combined Action of Anesthetics and Curare-Like Drugs on the Neuro-Muscular Transmission	140
M. I. Tishchenko. Some Peculiarities of the Effect of Procaine on the Neuro-Muscular and Central Transmission	148
V. P. Lebedev. Analysis on the Effect of Procaine on the Synaptic Transmission from n. Vagus to the Heart	160
V. P. Lebedev. On the Mechanism of Action of Procaine Paraneural Blockade	168
A. V. Valdman. Effect of Analgesics on Lability Changes of Reflex Centres of the Spinal Cord under Interoceptive Stimulation	174

	Page
<i>A. I. Shapovalov</i> . The Effect of Insulin Hypoglycemia on Some Signs of Functional State of Nervous System	181
<i>A. V. Valdman</i> . Effect of Analgesics on the Development of «Hysteriosis»	187
<i>A. I. Shapovalov</i> . The Effect of Drugs on Synaptic Transmission in Hypothermia (Review)	197
<i>A. Shapovalov</i> . The Effect of Curare-Like Drugs on Neuro-Muscular Transmission during Hypothermia	207
<i>G. V. Kovalev</i> . Effect of Analgesics on Reflex Changes of Blood Pressure and Respiration in Stimulating the Bladder and Sciaticus in Hypothermia	217
<i>G. V. Kovalev</i> . Effect of Analgesics on Respiration and Circulation in Hypothermia.	225
<i>Chang Kay-E</i> . On Reflex Component in the Action of Cardiac Glucosides	232

Одну из главных
 нено, составляет
 нервного возбужден
 национная деятель
 нервных импульсов.
 при действии фарм
 в разных аспектах.
 ческой медицины, та
 изыскивать новые сп
 тический смысл, так к
 нейротропных средс
 вопросов физиологи
 тает отмеченная про
 чившей широкой рас
 До последнего рас
 фармакологических
 ческим проводящим
 ской роли ретикул
 ткани, возникла нео
 фармакологических
 нии книга представл
 сотрудники кафедр
 института им. акад.
 аяриую формуцию и
 ных звеньях рефле
 составляют содержи
 систематизировать м
 характер монограф
 деть его большой за
 эксперимен

ПРЕДИСЛОВИЕ

Одну из главных проблем современной фармакологии, несомненно, составляет влияние химических соединений на передачу нервного возбуждения. В принципе вся интегрирующая и координационная деятельность нервной системы сводится к передаче нервных импульсов. Поэтому изменение соответствующих процессов при действии фармакологических веществ представляет интерес в разных аспектах. Прежде всего это важно с точки зрения практической медицины, так как знания в указанной области позволяют изыскивать новые способы терапии. Затем это имеет большой теоретический смысл, так как способствует пониманию механизма действия нейротропных средств. Наконец это помогает выяснению некоторых вопросов физиологии нервной системы. Особое значение приобретает отмеченная проблема в свете павловской идеи нервизма, получившей широкое распространение в отечественной медицине.

До последнего времени большей частью изучалось влияние фармакологических веществ на передачу возбуждения по специфическим проводящим путям. Теперь же, с выяснением физиологической роли ретикулярной и желатинозной субстанции мозговой ткани, возникла необходимость исследований по изучению влияния фармакологических веществ на эти образования. В данном отношении книга представляет большой интерес. Авторами книги являются сотрудники кафедры фармакологии Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова, которые провели ряд новых наблюдений над влиянием фармакологических веществ на ретикулярную формацию и синаптическую передачу возбуждения в разных звеньях рефлекторных путей. Результаты этих наблюдений составляют содержание настоящей книги. Ее редактору удалось систематизировать материал таким образом, что книга приобрела характер монографического произведения; и в этом нельзя не видеть его большой заслуги.

Своим экспериментальным работам авторы предпосылают обзор литературы по морфологии и физиологии специфической и диффузной афферентных систем, что следует признать вполне целесообразным. В книге приводится много сведений о влиянии наркотических,

аналгетических, нейроплегических, холинергических и адренергических веществ на ретикулярную формацию мозга. Вместе с тем показано влияние функционального состояния ретикулярной формации на развитие действия фармакологических веществ. На основании своих экспериментальных исследований, авторы интерпретируют механизм действия многих фармакологических веществ в плане их влияния на ретикулярную формацию.

В серии работ показано влияние фармакологических веществ на передачу возбуждения в центральных и периферических синапсах как при обычных условиях, так и в условиях гипогликемии, гипотермии, истериозиса.

Можно надеяться, что эта книга найдет многочисленных читателей, и не только среди фармакологов, но также среди широких кругов врачей. Надо иметь в виду, что в отечественной литературе фармакология ретикулярной формации представлена пока очень мало, а между тем эта проблема заслуживает большого внимания.

Действительный член АМН СССР В. В. ЗАКУСОВ

Совершенно оче
гии центральной н
ских соединений на
звеньях рефлекторн
проведения нервны
суть изучения рефл
центральной нервн
отношения, на опр
и собирается раздр
раздражение, куда
нуждены все больш
ной системы и, сам
За последние го
смаиваться вопро
ведение возбуждени
и подразделены две
ная, имеющая свои
исследованы также
ции ретикулярной
В связи с тем,
совершенно новой,
макологии централ
ным предпослать
ратуры. В этих об
и физиологические
низм действия фар
о фармакологии ре
Необходимость уг
работ, обобщающи

ОТ АВТОРОВ

Совершенно очевидно, что для успешного развития фармакологии центральной нервной системы, для изучения влияния химических соединений на передачу нервного возбуждения в различных звеньях рефлекторной дуги необходимо быть осведомленным о путях проведения нервных импульсов. По словам И. П. Павлова, «вся суть изучения рефлекторного механизма, составляющего фундамент центральной нервной деятельности, сводится на пространственные отношения, на определение путей, по которым распространяется и собирается раздражение... Надо показывать пальцем: где было раздражение, куда оно перешло?»¹ Поэтому фармакологи вынуждены все больше обращаться к морфологии центральной нервной системы и, само собой разумеется, физиологии.

За последние годы с несколько более новых позиций стал рассматриваться вопрос о действии фармакологических веществ на проведение возбуждения нервных импульсов. Физиологами изучены и подразделены две афферентные системы: специфическая и диффузная, имеющая своим субстратом ретикулярную формацию; подробно исследованы также нисходящие тормозящие и облегчающие функции ретикулярной формации.

В связи с тем, что проблема ретикулярной формации является совершенно новой, чрезвычайно важной главой в физиологии и фармакологии центральной нервной системы, авторы считали полезным предпослать экспериментальным работам три обзора литературы. В этих обзорах сопоставлены основные морфологические и физиологические факты, позволяющие глубже проникнуть в механизм действия фармакологических средств. К сожалению, данные о фармакологии ретикулярной формации пока еще очень скудны. Необходимость углубиться в физиологическую сторону вопроса диктовалась тем, что в отечественной литературе еще не появлялось работ, обобщающих экспериментальный материал в этом направлении.

¹ И. П. Павлов. Полное собрание сочинений, 1951, т. 3, кн. 1, стр. 207.

Значительная часть работ настоящего сборника продолжает известное направление исследований действительного члена АМН СССР проф. В. В. Закусова, посвященное изучению влияния фармакологических веществ на передачу возбуждения в различных звеньях рефлекторной дуги (как в условиях нормы, так и при гипотермии). Теоретической основой многих из этих исследований является столь плодотворное для анализа действия фармакологических веществ учение Н. Е. Введенского о лабильности. Работы аспирантов Г. В. Ковалева., Чжан Кэ-И, А. И. Шаповалова выполнены под непосредственным руководством В. В. Закусова, а исследования А. В. Вальдмана, М. И. Пальчевской и З. Н. Ивановой — при его научной консультации.

Коллектив авторов будет весьма признателен читателям за отзывы и критику.

Э. Б. Арушанян	М. И. Пальчевская
А. В. Вальдман	М. И. Тищенко
З. Н. Иванова	Чжан Кэ-И
Г. В. Ковалев	А. И. Шаповалов
В. П. Лебедев	А. И. Шевченко

Ленинград, I Медицинский институт им. акад. И. П. Павлова,
кафедра фармакологии

1957 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ

ВЛИЯНИЕ ФАР НА ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБ ДИФФУЗНОЙ

А
ФИЗИО.

Все виды афферентных
от обонятельных рецептор
бугров, где берет начало с
кального пути. По функци
бугров могут быть разделе
лит перерыв, переключение
ядра, не получающие прямо
с другими ядрами зритель
зативные области коры, и
ретикулярный комплекс;

Классические восходя
как экстеро-, так и интеро
группе ядер, откуда бере
таламо-кортикальная прое
тельство этих афферентных
осадами (например, латентный
Доунмен, 1951), соматот
дегенерация таламических
коры головного мозга.

На основании ряда м
ских наблюдений (Ротз
1949; Бэри, Карл и Хинслер
1954; Хэнберн и Джаспер
и 2 ассоциативных ядер зр
таламическом, где прерыва
проектируются к соответ

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И ДИФфуЗНОЙ АФФЕРЕНТНЫМ СИСТЕМАМ

А. В. Вальдман

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Все виды афферентных проводников (за исключением волокон от обонятельных рецепторов) прерываются в ядрах зрительных бугров, где берет начало следующий (третий) нейрон таламо-кортикального пути. По функциональному признаку ядра зрительных бугров могут быть разделены на специфические ядра, где происходит перерыв, переключение афферентных импульсов, ассоциативные ядра, не получающие прямых афферентных проводников, связанные с другими ядрами зрительных бугров и проецирующиеся на ассоциативные области коры, и неспецифические ядра (так называемый ретикулярный комплекс; Роуз, 1952).

Классические восходящие пути разных видов чувствительности (как экстеро-, так и интероцептивной) прерываются только в первой группе ядер, откуда берет начало так называемая специфическая таламо-кортикальная проекционная система. Коровое представительство этих афферентных систем ограничено локализованными очагами (например, соматосензорная зона I и II; Амассян, 1951; Доунмен, 1951), латентный период проведения невелик. При удалении проекционных зон коры происходит массивная ретроградная дегенерация таламических ядер, связанных с данной областью коры головного мозга.

На основании ряда морфологических и электрофизиологических наблюдений (Роуз и Вулсей, 1943; Монткэстл и Генеман, 1949; Бэри, Карл и Хинслей, 1950; Робинер, 1951; Роуз и Монткэстл, 1954; Хэнбери и Джаспер, 1954 и др.), к специфической таламо-кортикальной системе можно отнести следующие 5 специфических и 2 ассоциативных ядер зрительных бугров: это латеральное колленчатое тело, где прерываются зрительные афферентные пути, направляющиеся к соответствующей проекционной зоне коры, ме-

диальное коленчатое тело с проекцией в слуховую зону коры, сенсорные вентральные ядра, связанные с медиальной петлей и проецирующиеся к соматосензорным областям; передние ядра с проекцией к поясной области и вентро-латеральное ядро, связывающее моторную кору и верхние ножки мозжечка.

Функциональное значение этой системы состоит в проведении дискретных импульсов определенной качественной характеристики и локализованности.

Вторая — неспецифическая — диффузная проекционная система имеет своим субстратом ретикулярную формацию.

Желатинозная субстанция начинается еще в спинном мозгу, где на поперечных срезах обнаруживается в сером веществе у вершины задних рогов (так называемая желатинозная субстанция Ролланда). На уровне заднего мозга сетевидная формация занимает центральное положение и может быть разделена на три отдела: задняя треть представлена ретикулярной формацией блуждающего нерва, средняя — сетевидной формацией октаво-латеральной системы и передняя — сетевидной формацией тройничного нерва (Сепп, 1949). Следует подчеркнуть, что никакой очерченной границы между этими отделами ретикулярной формации мозгового ствола не существует. Напротив, сетевидная формация везде представлена в виде компактной массы однородного строения, и лишь на отдельных уровнях выделяются более отчетливые клеточные скопления.

На уровне среднего мозга, так же как и везде, сетевидная формация расположена медиально и не имеет определенной дифференциации. Заканчивается ретикулярная формация в промежуточном мозгу у неспецифических медиальных ядер зрительных бугров, являющихся по существу продолжением этой системы (ретикулярный комплекс зрительных бугров; Роуз, 1952), в суб- и гипоталамической области.

В целом сетевидная формация — это диффузное скопление различных по величине короткоаксонных нервных клеток, обильно пронизанное сильно разветвленной дендритной сетью, с массой синаптических контактов. Эта структура образует первичный координирующий и интегрирующий механизм, тесно связанный как с афферентными, так и моторными системами. Тут происходит та сочетанная деятельность различных нейронов, которая имеет более примитивный характер (защитные рефлексы, автоматические движения и пр.) и не требует вмешательства высших отделов. При помощи этой системы объединяются весьма разнородные и анатомически далеко отстоящие нервные центры, которые в зависимости от внешних или внутренних условий могут объединяться в самые различные группировки (так называемая «конstellация» центров по Ухтомскому). Так, сетевидная формация заднего мозга координирует сложную локомоцию; нижние отделы ретикулярной формации имеют отношение к регуляции дыхания. Там же расположены так называемые «центры» рвоты, кашля. Афферентные импульсы от вестибулярного аппарата, поступающие в ретикулярную фор-

медиальное коленчатое тело
и пр. — проекция
Вентральные ядра
сенсорные вентральные ядра
Октаво-латеральная система
ретикулярной формации
и гипоталамической области
бугров, являющихся
продолжением этой системы
реакцию в зрительных буграх

ЗРИТ

Рис. 1.

Затупление
него и м
принимает
важная

честву афферентных импульсов
и Мэгоун, 1951; Сепп, 1949;
Грашьян, Гаспон, Верцано и Мэгоун,
висцеральные импульсы
потенциалов в ретикулярной
Активация в ретикулярной
коллатералей от ретикулярной
структур вызывает
Вследствие этого
дующая активация
Распространение
гового ствола в

мацию, иррадируют на ядра блуждающего нерва, зоны сетчатой субстанции, имеющие отношение к дыханию, рвоте, тонуусу сосудов и пр. — отсюда весь симптомокомплекс морской болезни и т. д.

Взаимосвязь между ретикулярной формацией и афферентными системами определена в настоящее время достаточно отчетливо. Отводя электрические потенциалы от самых различных отделов ретикулярной системы (в продолговатом и среднем мозгу, суб- и гипоталамических образований, медиальных ядер зрительных бугров), можно зарегистрировать закономерную электрическую реакцию в любой из перечисленных зон в ответ на любое по ка-

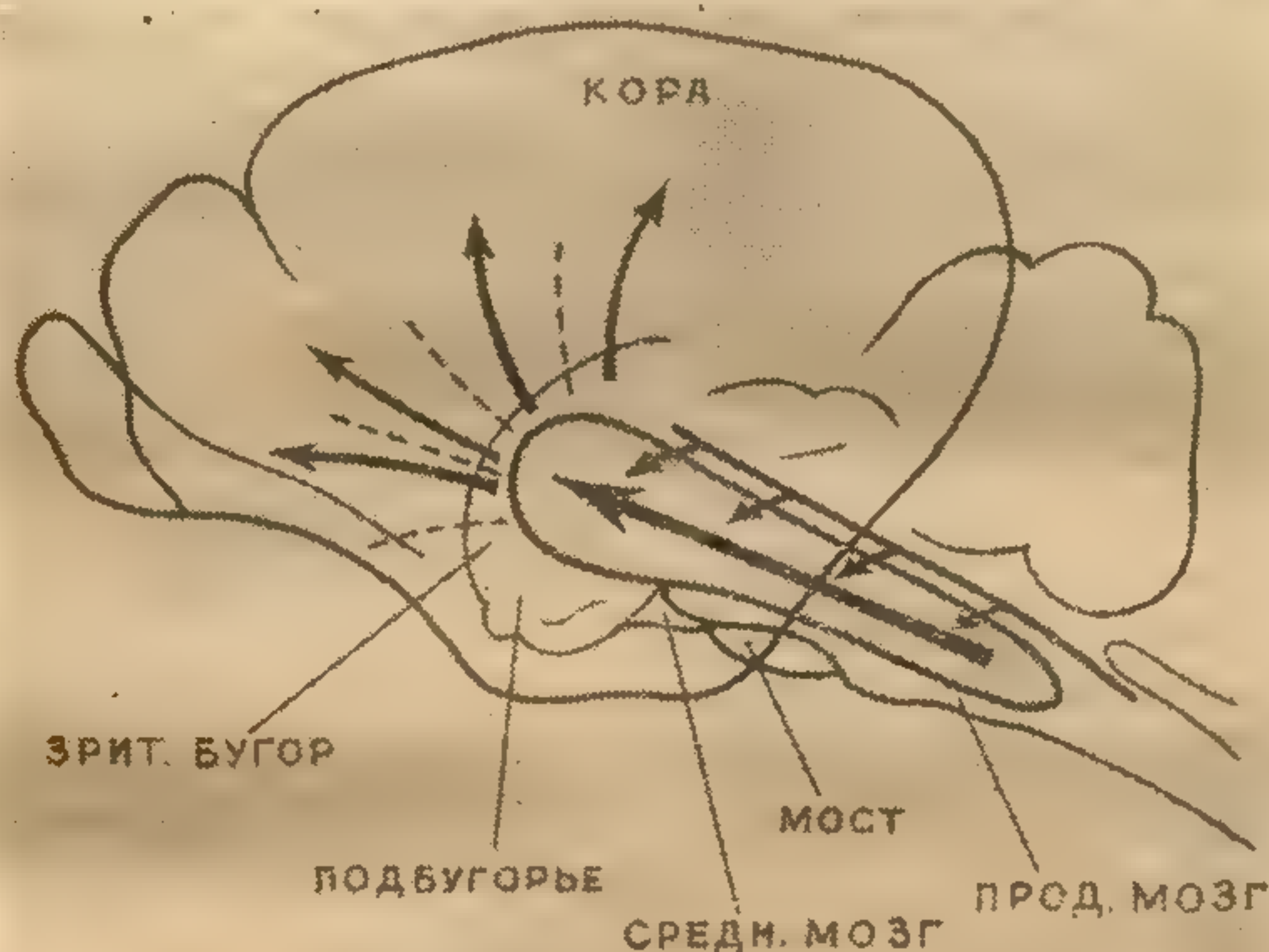


Рис. 1. Схема восходящей активирующей системы.

Затушеванная область в срединной части продолговатого, среднего и промежуточного мозга — ретикулярная субстанция, воспринимающая коллатерали афферентных систем и оказывающая диффузное возбуждение корковых полей (по Старцл, Тейлор и Мэгоун, 1951).

честву афферентное раздражение (Мэгоун, 1950; Старцл, Тейлор и Мэгоун, 1951; Френч, Америкен и Мэгоун, 1952; Мэгоун, 1952; Граштан, Гасдонс, Лишак, Мольнар и Ружони, 1952; Френч, Верцеано и Мэгоун, 1953). Слуховые, зрительные, сенсорные, висцеральные импульсы вызывают появление биоэлектрических потенциалов в ретикулярной формации.

Активация сетчатой формации происходит за счет обильных коллатералей от всех известных афферентных систем, которые входят в ретикулярную формацию. В свою очередь возбуждение этих структур вызывает диффузное возбуждение проекционных зон коры. Вследствие этого ретикулярная субстанция именуется как «восходящая активирующая система» (см. рис. 1).

Распространение возбуждения от ретикулярной формации мозгового ствола в кору головного мозга, возможно, происходит при

участии неспецифической таламо-кортикальной проекционной системы. Связи между мозговым стволом и этими ядрами зрительных бугров осуществляются не только посредством короткоаксонных нейронов, характерных для строения сетчатых структур, но и посредством длинных восходящих путей, как показывают последние исследования Бродэля и Росси (1955). При повреждениях различных уровней ретикулярной формации обнаруживается ретроградная дегенерация всех типов клеточных структур, что свидетельствует о ростральной ориентации их аксонов.

К неспецифической (диффузной) таламо-кортикальной системе относятся медиально расположенные ядра зрительных бугров: *centrum medianum*, *nucl. intralaminaris*, *nucl. ventralis medialis*, *nucl. ventralis anterior*, *nucl. reticularis* и некоторые ядра средней линии (Старцл и Мэгоун, 1951; Маклади, 1951; Хэнбери, Аймон-Марсан, Дилворс, 1954; Хэнбери и Джаспер, 1954). От них возбуждение распространяется не только на ассоциативные зоны коры, но и в те участки, где регистрируется первичный электрический ответ при раздражении специфических афферентных систем, причем вторичная (неспецифическая) электрическая реакция на висцеральные афферентные импульсы может быть зарегистрирована, например, в слуховой зоне и наоборот.

Исследования Джаспера, Накэ и Кинг (1955) показывают, что повторная стимуляция (редкий ритм) неспецифических ядер зрительных бугров приводит к появлению коркового ответа в соматосензорной, слуховой, зрительной зонах коры, с наибольшей выраженностью в первой из них. Детальный анализ электрофизиологической характеристики этого коркового ответа (так называемой реакции вовлечения — *recruitment response*) показывает, что каждая волна состоит из ряда электроположительных и электроотрицательных колебаний, а растянутость ответа во времени связана с поступлением повторных импульсов из самовозбуждающихся корковых и таламических нейронных цепочек, имеющих невысокий ритм собственной активности — 3—12 в секунду (Верцеано, Линдслей и Мэгоун, 1953).

Восходящие пути от неспецифической таламо-кортикальной системы отличаются от таковых для специфических таламо-кортикальных проекционных систем. При экстирпации различных участков коры головного мозга Маклади (1951), Хэнбери, Аймон-Марсан и Дилворс (1954) не смогли обнаружить ретроградной дегенерации в неспецифических ядрах зрительных бугров. Однако Роуз (1952), Нэшольд, Хэнбери и Ольцевский (1955) показали, что такая ретроградная дегенерация может иметь место, но только при повреждении значительных участков корковых полей, причем она не идет по типу «все или ничего». Рядом с полностью перерожденными клеточными группами находятся неповрежденные структуры и всевозможные переходные формы.

Разрушение любого из специфических таламических ядер не устраняет появления корковой реакции и ответ на раздражение

неспецифической проекционной системы (Хэнбери и Джаспер, 1954).

Связи между неспецифическими ядрами зрительных бугров и корой изучены недостаточно полно. Известно, что от более медиально и вентрально расположенных структур проводники направляются через вентромедиальный край внутренней капсулы к фронтальной, моторной, сенсорной и поясной областям коры, а от латеральных и дорзальных ядер — через дорзо-латеральный край внутренней капсулы к теменной, зрительной и слуховой областям коры (Хэнбери, Аймон-Марсан, Дилворс, 1954; Нэшольд, Хэнбери и Ольцевский, 1955).

Помимо таламической части проекционных путей ретикулярной формации, существует экстраталамическая часть: проводящие пути от суб- и гипоталамуса направляются вверх непосредственно через внутреннюю капсулу (Старцл, Тейлор и Мэгоун, 1951).

Электрическая реакция коры в ответ на раздражение диффузной афферентной системы впервые была описана Демпси, Морисон и Морисоном (1941). Несколько раньше Дербишир, Рэмпл, Форбс и Ламберт (1936), Форбс и Морисон (1939), Морисон, Демпси и Морисон (1941) показали, что при раздражении седалищного нерва в коре головного мозга и подкорковых структурах определяются следующие электрические реакции: а) «первичный» ответ в контралатеральной сензомоторной области с латентным периодом в 8—10 мсек и аналогичный потенциал в медиальной петле, вентролатеральных ядрах зрительных бугров и внутренней капсуле; б) «вторичный» ответ с латентным периодом 30—80 мсек без определенной локализации, отводимый как от контра-, так и ипсилатерального полушария, передних ядер зрительных бугров и субталамической области. Параллельно с «вторичным» ответом происходит угнетение спонтанной электрической активности коры головного мозга. Первичный ответ исчезает при разрушении вентральных ядер зрительных бугров, латеральных отделов медиальной петли; вторичный ответ при этом не изменяется. И, напротив, разрушение по средней линии промежуточного мозга исключает возможность появления вторичного ответа, не затрагивая первичного.

При повторных раздражениях ретикулярных формаций мозгового ствола, неспецифических ядер зрительных бугров в проекционных зонах коры происходят определенные электрические сдвиги: угнетение медленного спонтанного ритма (аналогично депрессии α -ритма человека) и появление десинхронизированных множественных колебаний низкой амплитуды.

Электрическое раздражение ретикулярной формации мозгового ствола слегка наркотизированных пентобарбиталом кошек (Моруцци и Мэгоун, 1949) приводит к десинхронизации колебаний ЭЭГ (барбитураты вызывают появление синхронных потенциалов высокой амплитуды). Синхронный ритм ЭЭГ, возникающий при аппликации стрихнина на мозг кошки, также нарушается (Ардуини и Лэри-Бёнэ, 1952). И, напротив, разрушение таламических ядер неспецифиче-

ской проекционной системы или электролитическое повреждение различных отделов ретикулярной формации сопровождается изменениями в ЭЭГ, сходными с таковыми при естественном сне или наркозе (Линдслей, Боуэн и Мэгоун, 1949; Линдслей, Шрейнер, Ноулс и Мэгоун, 1950; Френч и Мэгоун, 1952). У животных, подвергшихся такому оперативному вмешательству, наступают глубокие изменения нервной деятельности (акинез, сонливость), но их не происходит при нарушении целостности классических проводящих путей (Линдслей и соавторы, 1950). Аналогичные изменения ЭЭГ наблюдаются и у людей с повреждениями в области ретикулярной формации (Френч, 1952). Клинически у этих больных отмечалось глубокое угнетение сознания, повышенная сонливость.

Фактический материал, полученный при изучении активирующей восходящей ретикулярной формации, дал основание рассматривать эту систему как источник нервных импульсов, оказывающих постоянное тонизирующее влияние на корковые нейроны. Комплекс электрических изменений в энцефалограмме, связанный с возбуждением ретикулярной формации, аналогичный таковому при пробуждении от естественного сна, был назван «пробуждающей» (arousal) реакцией. Наступление сна связывается с нарушением импульсации из диффузной проекционной системы к коре, а пробуждение — с активацией ретикулярной формации.

Известная гипотеза Бремера (1935), согласно которой сон есть функциональная деафферентация мозга (*encéphale isolé* — «спящий» мозг), была уточнена в том смысле, что сон, наркоз наступают не от перерыва (функционального или морфологического) классических проекционных путей афферентной системы, а от нарушения проведения по диффузной активирующей системе (Мэгоун, 1952; Линдслей, Шрейнер, Ноулс и Мэгоун, 1950).

В связи с этим следует указать, что вопрос о роли афферентных раздражений в возникновении разлитого торможения (сна) в центральной нервной системе уже давно и принципиально совершенно верно был разрешен в лабораториях И. П. Павлова. Сам Павлов в своих работах на эту тему («Торможение и сон», «К физиологии гипнотического состояния» и в сжатой форме в докладе «Проблема сна») указывал, что можно различать два механизма засыпания: сон активный и сон пассивный. В последнем случае сон развивается «в силу отпадения массы раздражений, обыкновенно поступающих в большие полушария». ¹ Опыты Галкина (1933) на собаках с удаленными дистантными рецепторами также свидетельствовали в пользу этого представления о наступлении «пассивного» сна. Летаргический энцефалит — классический пример для доказательства «центров сна», локализованных в гипоталамической области, Павлов трактовал как «отрез от больших полушарий, в результате заболевания *hypothalami*, всех внутренних раздражений и, таким обра-

¹ И. П. Павлов. Полное собрание трудов, 1940, т. 1, стр. 416.

зом, страшное понижение тонуса, как это наблюдается и в случаях разрушения рецепторов внешнего мира». ¹

Однако наряду с пассивным сном существует сон «активный», развивающийся непосредственно и первично в корковых нейронах вследствие превышения предела их работоспособности. Этот механизм возникновения разлитого торможения является основным в возникновении периодичной смены состояний сна и бодрствования.

Таким образом, учитывая важную физиологическую роль, которую играет сетевидная активирующая формация в поддержании «бодрствующего» состояния высших отделов, нельзя абсолютизировать этот отдел мозга вплоть до отнесения всего сложнейшего процесса сознания в область промежуточного мозга (Пенфильд и Раммуссен, 1950, 1952).

Для того, чтобы в порядке резюме подчеркнуть различия двух проводящих систем, по которым распространяется афферентное раздражение, приводится таблица, где сопоставлены основные черты строения, условия проведения и функциональное значение специфической и неспецифической систем, и рисунок (рис. 2).

Изучение взаимодействия афферентных импульсов в ретикулярной формации и неспецифической таламо-кортикальной проекционной системе стало возможным при отведении биопотенциалов от единичных клеток (или функционально единой группы) посредством микроэлектродов (Амассян, 1952; Амассян и Девито, 1954; Баумгартен и Моллика, 1954; Шейбель, Шейбель, Моллика и Морucci, 1955; Хернандес-Пэон и Хагбарт, 1955). Этим путем было выяснено, что одна и та же клетка (группа клеток) ретикулярной формации возбуждается импульсами, приходящими по коллатералям сомато-сензорных, висцеральных, зрительных, слуховых афферентных систем. Однако латентный период ответа, интервал между

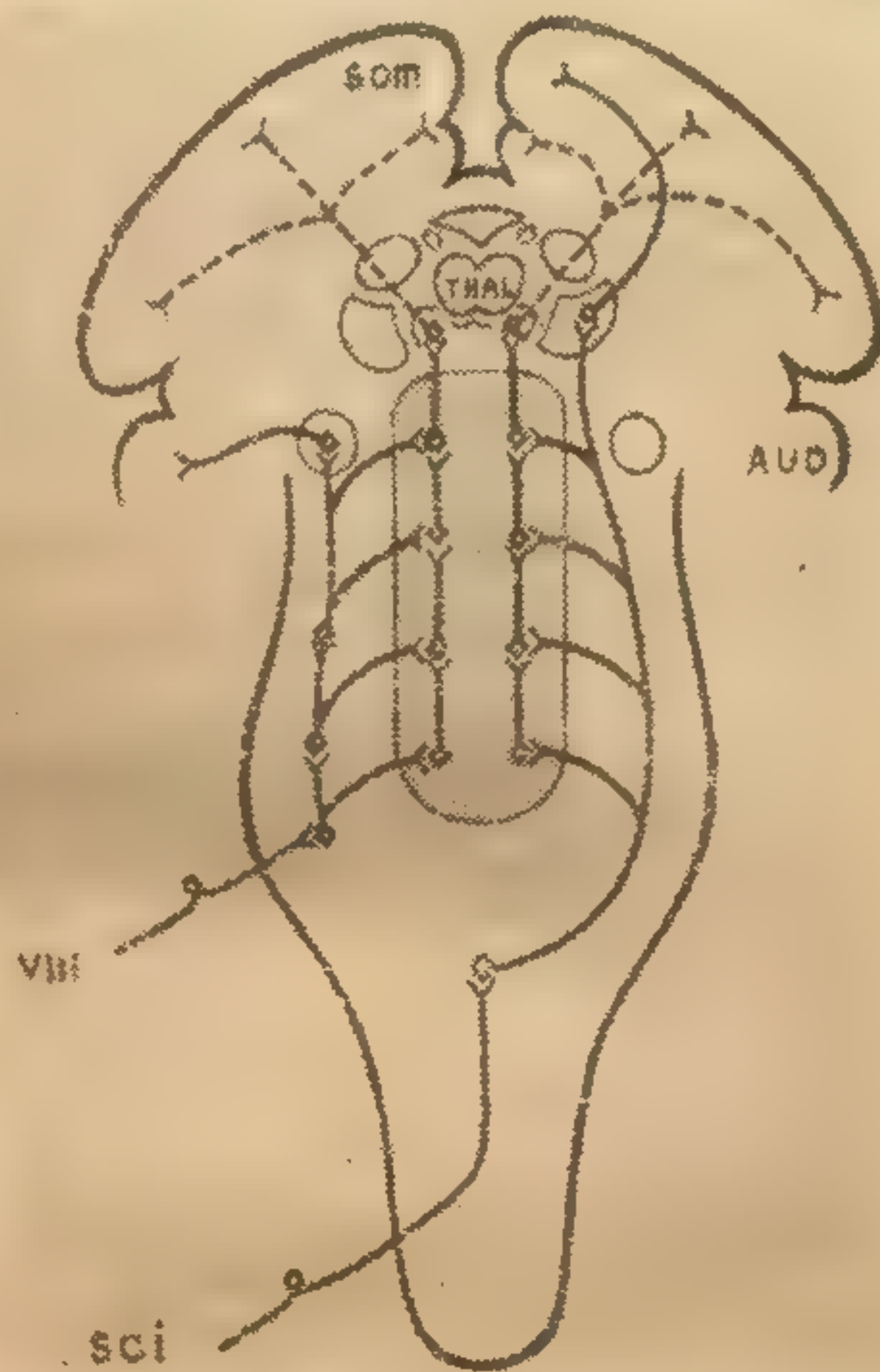


Рис. 2. Схематическое изображение проводящих путей специфической и неспецифической афферентных систем.

Затушеванная область — ретикулярная формация мозгового ствола, куда входят коллатерали афферентных систем. Показаны пути проведения импульсов с седалищного нерва (sci) в сомато-сензорную область коры (som) и со слухового нерва (VIII) в слуховую область коры (aud).

Пунктирные линии — диффузное распространение возбуждения от неспецифических ядер таламо-кортикальной системы (по Френч, Верцано и Мэгоун, 1953).

¹ И. П. Павлов. Полное собрание трудов, 1940, т. I, стр. 419.

Специфическая афферентная проекционная система	Неспецифическая диффузная афферентная система
--	---

Пути проведения

Спино-таламический тракт	Коллатерали спино-таламического тракта
Медиальная петля	Ретикулярная формация мозгового ствола
Специфические ядра зрительных бугров	Неспецифические ядра зрительных бугров
Внутренняя капсула	Все корковые поля
Сомато-сензорная зона коры	

Строение путей

Длинные, один синаптический контакт в таламических ядрах	Короткие, многократно переключающиеся, полисинаптические
--	--

Латентный период ответа при раздражении седалищного нерва

В медиальной петле и среднем мозге — 6—9 мсек	В среднем мозгу — 20—30 мсек
В постцентральной извилине — 10—12 мсек	В коре — 30—80—150 мсек

Характер электрического ответа

Короткий высокий пик	Растянутый медленный волнообразный потенциал
Неизменяемость при повторных раздражениях	Быстрое истощение при повторных раздражениях
Локализованность	Диффузность

Характер импульсации

Сохранение качественной специфичности афферентного сигнала	Потеря качественной специфичности афферентных сигналов
Незначительное взаимодействие с другими афферентными импульсами	Взаимодействие с импульсами всех афферентных систем

Функциональное значение

Передача информации для перцепции, распознавания качества стимула и его локализации	Обеспечение исходного уровня активности корковых нейронов, необходимого для осуществления моторных и сенсорных функций, сознания и пр.
---	--

электрическими разрядами в каждом случае различен (Амассян и Девиго, 1954). Таким образом, на клетках ретикулярной формации происходит физиологическая интеграция различных афферентных импульсов и передача их вверх с потерей качественной специфичности возбуждения.

Перекрытие афферентных систем на ретикулярных нейронах не абсолютно. В отдельных случаях нервная клетка возбуждается,

например, от экстеро- и проприоцепторов, и других — от экстеро-цепторов и слуховых раздражений, в третьих — только от звуковых импульсов и пр. (Хернандез-Пэон и Хагбарт, 1955; Шейбель и соавторы, 1955). При столкновении двух импульсов с различных афферентных систем они либо суммируются и создают облегчение проведения (только при очень малых интервалах между ними), либо блокируются вследствие окклюзии и рефрактерности ретикулярных нейронов. В последнем случае нарушается появление электрической реакции также на любые другие афферентные стимулы. Это тормозное взаимодействие длится от 20 до 80 мсек, иногда до 150 мсек. При ритмическом раздражении периферических нервов (50—100 гц в течение 3 секунд) период тормозного последствия резко возрастает и может достигать до 10 секунд (Хернандез-Пэон и Хагбарт, 1955). По Баумгартену и Моллика (1954), при частом ритме раздражения афферентных нервов происходит угнетение спонтанных разрядов одиночных нейронов ретикулярной формации, а при редком — их повышение.

На клетках ретикулярной формации заканчиваются также нисходящие волокна от коры и мозжечка (Джаспер, Аймон-Марсан и Штоль, 1952; Баумгартен и Моллика, 1954; Баумгартен, Моллика и Моруцци, 1954; Амассиян и Девито, 1954; Френч, Хернандез-Пэон и Ливингстон, 1955; Хернандез-Пэон и Хагбарт, 1955). Почти все корковые поля проецируются на субкортикальную активирующую ретикулярную систему. Следовательно, нейроны ретикулярной формации, оказывающие «тонизирующее» влияние на корковые клетки, сами оказываются под их контролем. Аналогичным образом мозжечок тоже может регулировать возбудимость ретикулярных нейронов. Имеется полная конвергенция сенсорных, кортико-фугальных и мозжечковых систем на одних и тех же клетках ретикулярной формации.

Тормозное последствие при столкновении кортико-фугальных и сенсорных импульсов (при длительном раздражении) у нейронов сетчатой формации особенно продолжительно и может достигать, по данным Хернандез-Пэон и Хагбарта (1955), 75 секунд. При частом ритме раздражения корковых полей обычно наблюдается угнетение спонтанного ритма ретикулярных нейронов, а при редком — их учащение. Анодная поляризация моторной зоны всегда вызывает только учащение их ритма (Баумгартен, Моллика и Моруцци, 1954).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Наркотические вещества. Закусовым (1947, 1953) и его сотрудниками изучалось влияние наркотических веществ на различные рефлекторные реакции. Было показано, что рефлексы, различающиеся либо уровнем замыкания в центральной нервной системе, либо длиной рефлекторной цепи, отличаются неодинаковой чувствительностью к наркотическим веществам, что обусловлено неоди-

наковой чувствительностью синапсов различных рефлекторных дуг. Различия в чувствительности синапсов и нейронов особенно отчетливо проявляются при изучении влияния наркотиков на проведение афферентных импульсов по специфической и неспецифической проводящим системам.

Наркотики не изменяют в значительной степени передачи афферентного возбуждения по классическим восходящим путям, а некоторые из них — даже сблегают. Электрофизиологам давно известно, что во время наркоза афферентное возбуждение с экстеро- и интероцепторов даже при слабом раздражении с легкостью достигает проекционных зон коры головного мозга.

При регистрации афферентных биотоков микроэлектродами в различных отделах специфической проводящей системы были получены следующие данные. Скорость появления (латентный период) биотоков в медиальной петле при раздражении афферентных систем не изменяется во время наркоза (Маршалл, 1938; Кинг, Накэ и Мэгоун, 1955). Абсолютный рефрактерный период, измеряемый интервалами между парными стимулами, также не претерпевает заметных сдвигов (Маршалл, 1938). Латентный период биотоков внутренней капсулы несколько удлиняется во время барбитурового наркоза (Кинг и др., 1955). Поскольку между медиальной петлей и внутренней капсулой афферентные проводники прерываются один раз в специфических таламических ядрах, то причиной этого может являться только затруднение проведения в синапсах зрительных бугров.

Наркотики удлиняют абсолютный и относительный рефрактерные периоды в нейронах вентральных таламических ядер (Маршалл, 1938, 1941; Джархоу, 1949; Кинг и др. 1955), причем нембутал в большей степени, чем эфир.

Сравнительно незначительные изменения проведения в таламо-кортикальных путях обуславливают также неизменность первичной электрической реакции в сенсорных зонах коры во время наркоза.

Согласно данным Дербишира, Римпля, Форбса и Лэмберта (1936), Джархоу (1949), Френча, Верцеано и Мэгоуна (1953), первичная электрическая реакция коры и ответ на раздражение соматических чувствительных нервов не угнетается при эфирном и барбитуровом наркозе. То же отметили при тактильных раздражениях Маршалл, Вулсей и Бард (1937, 1941), звуковых — Бремер (1937), Френч, Верцеано и Мэгоун (1953), Гельхорн (1953), Ардуини и Ардуини (1954), зрительных — Гельхорн (1953), висцеральных — Амассиян (1951). Некоторое удлинение латентного периода первичного ответа и его рефрактерного периода стоит в связи с затруднением синаптической передачи в таламических ядрах. При неизменности начального электроположительного колебания первичного ответа последующие электрические колебания могут уменьшаться и исчезают с углублением наркоза (Френч и др., 1953). Эфир в большей мере, чем барбитураты, подавляет последовательные разряды первичного ответа (Бремер, 1937), и хлоралоза, на-



от верхних отделов ретикулярной системы (т. е. определялось соотношением биотоков, хотя скрытые биотоки в ретикулярной системе), угнетаются (Френч и др., 1953; Ардуини и др., 1954). Различия от предыдущих биотоков в ответ на раздражение зрительных нервов (Френч и др., 1953) и в ответ на раздражение висцеральных нервов (Амассиян, 1951) оказываются незначительными.

против, даже облегчает (Ардуини и Ардуини, 1954). Совершенно иначе обстоит дело с проведением по диффузной афферентной системе. Эфир полностью, а барбитураты значительно устраняют активирующее влияние ретикулярной формации на электрическую активность коры (Домино, 1955). На фоне синхронных колебаний мозговых потенциалов эфир и барбитураты исключают возможность появления «пробуждающей» реакции при раздражении ретикулярной формации среднего мозга (Кинг, 1954; Ардуини и Ардуини, 1954; Домино, 1955) или гипоталамуса (Гельхорн, 1953).

Прямые электрофизиологические наблюдения (Френч и др., 1953), в которых производилось раздражение нижних и отведение

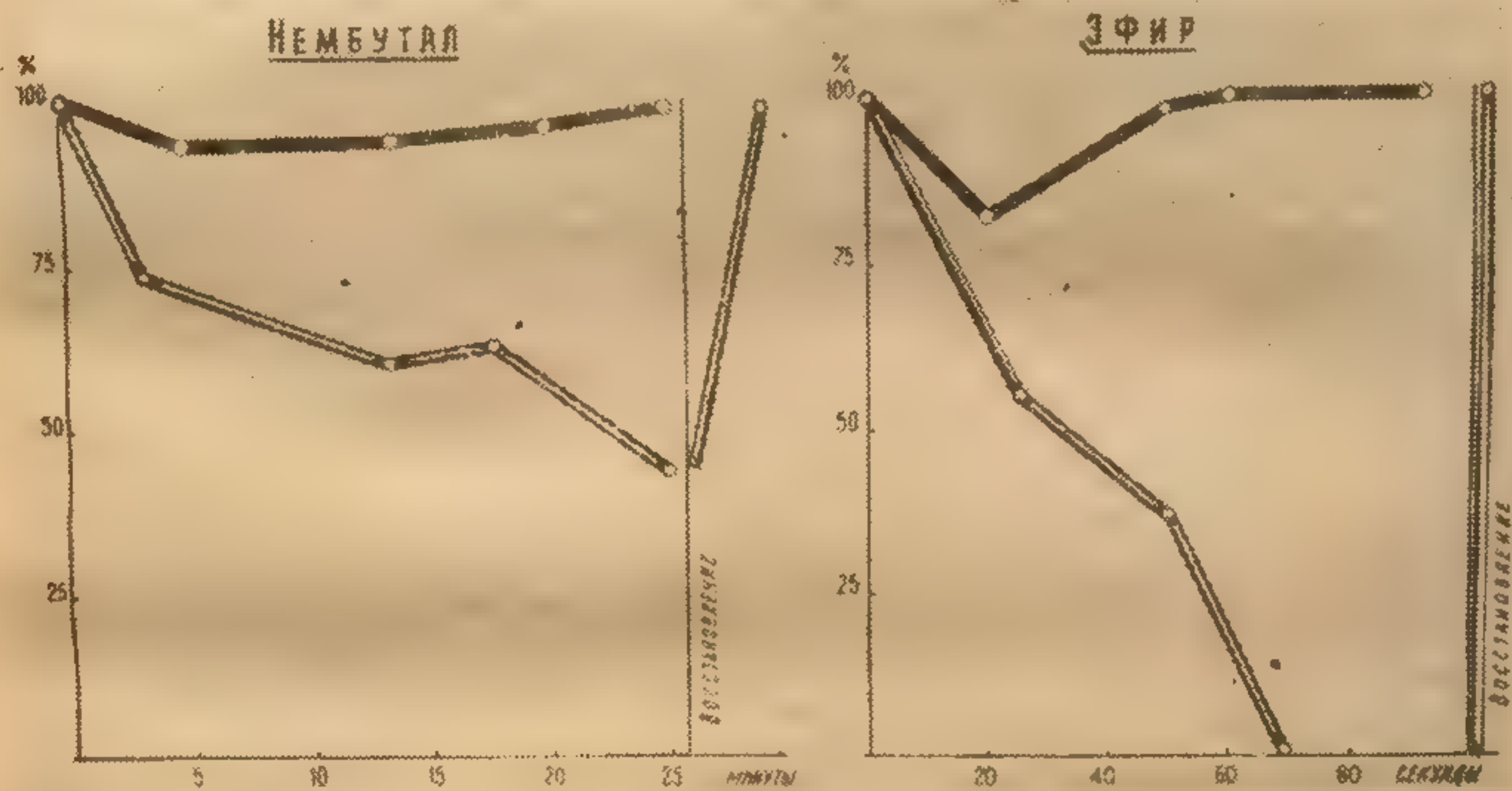


Рис. 3. Изменение амплитуды ответных мозговых потенциалов под влиянием наркотиков.

Сплошная линия — первичный корковый ответ в слуховой проекционной зоне; двойная линия — электрический ответ ретикулярной формации мозгового ствола (по Ардуини и Ардуини, 1954).

от верхних отделов ретикулярной формации мозгового ствола (т. е. определялось состояние проведения возбуждения по этой системе), показали, что наркотики вызывают резкое снижение амплитуды биотоков, хотя скрытый период их появления меняется очень незначительно.

Биотоки в ретикулярной формации среднего мозга, возникающие в ответ на афферентные стимулы (звуковые, раздражение седалищного нерва), угнетаются барбитуратами и особенно сильно эфиром (Френч и др., 1953; Ардуини и Ардуини, 1954) (рис. 3). Хлоралоза в отличие от предыдущих наркотиков не угнетает появления «пробуждающей» реакции (Моруцци и Мэгоун, 1949) и увеличивает амплитуду биотоков ретикулярной формации в ответ на периферические раздражения (Ардуини и Ардуини, 1954).

Небольшие дозы (концентрации) летучих и газообразных наркотиков оказывают первоначальное возбуждающее влияние на

ретикулярную формацию мозгового ствола. На препаратах мозга с перерезкой на уровне середины моста Росси и Цирондоли (1955) наблюдали десинхронизацию мозговых потенциалов под влиянием небольших доз эфира, закиси азота, циклопропана. Аналогичные изменения регистрируются и при электрическом раздражении ретикулярной формации. Если перерезка мозга производилась выше ретикулярной формации тройничного нерва, то наркотики не изменяли ЭЭГ. Следовательно, наблюдавшиеся сдвиги не были обусловлены прямым влиянием на корковые нейроны, и десинхронизация мозговых потенциалов связана с активацией ретикулярной формации. Барбитураты, обладающие судорожными свойствами, вызывают активацию ретикулярной формации среднего мозга (Домино, Фокс и Броди, 1955).

Таким образом, большинство наркотических веществ угнетает возбудимость и проводимость ретикулярной формации среднего мозга. Это происходит не столько за счет нарушения поступления возбуждения с коллатералей афферентных систем, сколько за счет изменения межнейронной передачи внутри сетчатой структуры (Френч и др., 1953).

Эфир устраняет появление корковой реакции вовлечения при раздражении диффузных таламических ядер (Кинг, 1954; Домино, 1955), в то время как барбитураты не только не угнетают, но даже могут облегчать ее появление. Хотя общая картина реакции изменяется в том отношении, что при барбитуровом наркозе корковый ответ регистрируется не на каждый, а только на 4—5-й стимул (Домино, 1955; Джаспер, Накэ и Кинг, 1955), причем несинхронные пики таламических ядер группируются (Верцеано, Накэ и Кинг, 1955), но порог ответной реакции становится ниже (Домино, 1955), а амплитуды его растут (Кинг, 1954). Барбитураты способствуют появлению реакции вовлечения в тех случаях и в тех корковых полях, где она до этого не наблюдалась (Джаспер, Накэ и Кинг, 1955). Также влияет на реакцию вовлечения и хлоралоза (Кинг, 1954).

Таким образом, имеются значительные отличия во влиянии наркотических веществ на разные отделы диффузной афферентной системы (ретикулярная формация среднего мозга, неспецифические ядра зрительных бугров) и характером этого влияния у отдельных представителей наркотиков.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в основе наркотического эффекта лежит нарушение синаптического проведения между отдельными нейронами (Закусов, 1947, 1953). Существует мнение, что чем длиннее центральное время рефлекса (Петерсен, 1952), чем больше вставочных нейронов в рефлекторной дуге (Барани, 1947; Харрефельд, 1947), тем раньше происходит подавление данного рефлекса наркотическим веществом.

Число нейронов, особенно вставочных, участвующих в проведении возбуждения, несомненно имеет значение в конечной судьбе проходящих импульсов. В известной мере различия во влиянии

наркотических веществ на специфическую и неспецифическую афферентные системы связаны с этим обстоятельством. Аналогичная зависимость существует и на уровне спинного мозга: моносинаптические рефлекторные дуги мало угнетаются наркотическими веществами (Четвериков, 1927; Харревельд, 1947; Вальдман, 1950), а полисинаптические — подавляются резко. Тем не менее положение о значении числа нейронов рефлекторной дуги в развитии наркотического эффекта не может быть возведено в общее правило.

Сравнение эффективности наркотиков на сгибательный, дыхательный, мигательный рефлексы и кортикальный двигательный ответ (Закусов, 1939, 1947), на мигательный рефлекс, вызываемый раздражением различных рецепторных полей (Вальдман, 1951) не подтверждают этой закономерности. Выше указывалось, что барбитураты не угнетают кортикального ответа при раздражении неспецифических таламических ядер, но угнетают проведение по ретикулярной формации мозгового ствола, хотя в обоих случаях в возбуждение вовлекаются сложные полисинаптические структуры. Вторичная кортикальная электрическая реакция в ответ на раздражение афферентных систем, возникновение которой связывается с проведением возбуждения по мультинейронным структурам ретикулярной формации мозгового ствола (Пурпура, 1955), не угнетается барбитуратами.

Таким образом, различия во влиянии наркотических веществ на всевозможные нервные процессы связаны с различиями физиологических и биохимических свойств нейронов и их синапсов, т. е. с их качественной стороной, а не только с количеством. Поэтому не существует также однотипности во влиянии отдельных представителей наркотиков на разных уровнях центральной нервной системы.

Эфир мало влияет на последовательное возбуждение в центральных звеньях дуги сгибательного рефлекса, в то время как барбитураты полностью подавляют его (Бичер, Макдонаф и Форбс, 1939). Эфир угнетает и реакцию «пробуждения» и «вовлечения», хлоралоза не влияет ни на одну из них, барбитураты угнетают первую и могут облегчать вторую реакцию. По данным Виклера (1945), эфир неизбирательно угнетает моно- и полисинаптические потенциалы спинного мозга, а барбитураты — только полисинаптические (Виклер, 1945, 1952; Домино, 1955).

Способ действия эфира и барбитуратов, очевидно, также различен. Эфир вызывает деполяризацию клеточных мембран, что нарушает проведение как в синапсах, так и по нервным проводникам (Харревельд, 1947). Барбитураты, не изменяя амплитуды пресинаптических потенциалов, нарушают проведение между нейронами вследствие повышения устойчивости, стабильности клеточной мембраны к деполяризующему эффекту синаптических потенциалов (Брукс и Икклз, 1947). Отсюда вещества с деполяризующим типом действия, как дилантин, усиливают наркотический эффект эфира, но не барбитуратов (Харревельд, Фостер и Фасман, 1951).

Несмотря, однако, на различный способ действия эфира и барбитуратов, физиологический эффект у обоих сходен. И в том и в другом случае блокируется синаптическое проведение. По данным Лэрреби и Постернака (1952), нарушение синаптического проведения в симпатическом ганглии под влиянием большинства наркотиков происходит от значительно меньших концентраций, чем в нервных проводниках. Уретан и спирты угнетают эти процессы параллельно. По наблюдениям Бремера и Боннэ (цит. по Батлеру, 1950), уретан и хлоралоза снижают вольтаж синаптического потенциала ниже критического уровня, что и является причиной, ответственной за нарушение проведения.

Эфир значительно повышает аккомодацию аксона, а нембутал — слегка снижает (Хейнбекер и Бартлей, 1940). Существуют значительные подчас прямо противоположные различия во влиянии эфира и барбитуратов на обмен веществ в центральной нервной системе (см. обзоры у Батлера, 1950; Галкина, 1953). Хлоралоза не оказывает специфических изменений в обмене нервной ткани (Гриффитц, Эмери и Локвуд, 1941).

Эфирный наркоз может быть ослаблен анодом постоянного тока (Лапицкий, 1936), а барбитуровый — катодом (Тылевич, 1955), что, однако, вовсе не дает оснований для выделения двух групп наркотических веществ, производящих наркоз на низком (летучие наркотики) и высоком (барбитураты) уровне лабильности (Галкин, 1953). При прямом определении лабильности в рефлекторных центрах спинного мозга (Вальдман, 1956) или в симпатическом ганглии (Харкевич, 1956) было показано, что барбитураты вызывают значительное снижение лабильности изученных нервных структур. Опыты Рева (1953), в которых регистрировались биотоки спинного мозга, отводимые микроэлектродами от разных участков серого и белого вещества, показывают, что как эфир, так и барбитураты увеличивают хронаксию и скорость аккомодации двигательных элементов спинного мозга (катодическая депрессия) и уменьшают хронаксию, скорость аккомодации и возбудимость премоторных элементов (анэлектротонический синдром).

Подводя итог литературным данным о влиянии наркотиков на проведение возбуждения по специфической и неспецифической афферентным системам, следует указать, что некоторая разница в фармакодинамических эффектах летучих и твердых наркотиков несомненно связана с различиями в действии на обе указанные системы.

Барбитураты более избирательно угнетают ретикулярную формацию среднего мозга, угнетают последовательное возбуждение нервных центров. Это приводит к угнетению «активирующей системы», понижению тонуса корковых нейронов, снижает их возбудимость, создавая условия для возникновения тормозного состояния по типу «пассивного сна». Барбитураты производят «деафферентацию мозга» (Бремер, 1935), имея в виду неспецифическую активирующую систему.

Летучие и газообразные наркотики на первой стадии своего действия активируют ретикулярную формацию (прямо или косвенно), затем параллельно угнетают возбудимость ретикулярной формации, неспецифических таламических ядер и активность корковых нейронов.

Мианезин. Угнетающие вещества типа мианезина выражено влияют на проведение по мультинейронным системам ретикулярного комплекса. Первичный электрический ответ в проекционных зонах коры значительно укорачивается во времени под влиянием мианезина (35 мг/кг), хотя начальный компонент биотоков сохраняется без изменения. Особенно выражено подавляются последовательные разряды, возникающие в корковых полях при электрическом раздражении соседних зон (Каада, 1950).

«Пробуждающая» реакция, обнаруживаемая на ЭЭГ при активации ретикулярной формации среднего мозга, не угнетается даже большими дозами мианезина (Кинг, 1954; Домино, 1955). Аналогичным образом мианезин не препятствует десинхронизации медленных групповых потенциалов мозга, вызванных барбитуратами, при электрическом раздражении ретикулярной формации среднего мозга. Электрическая реакция коры в ответ на повторные раздражения диффузных ядер зрительных бугров — реакция вовлечения — значительно снижается мианезином (Кинг, 1954; Домино, 1955).

На уровне спинного мозга мианезин более выражено угнетает мультинейронные рефлекторные реакции. Так, в дозе 40 мг/кг мианезин подавляет сгибательный, перекрестный разгибательный, но не влияет на моносинаптический коленный рефлекс (Геннеман и др., 1949; Каада, 1950; Хюд, Виклер и Ирвин, 1951). Соответственно при регистрации рефлекторных потенциалов в передних корешках угнетение полисинаптических потенциалов происходит от меньших доз мианезина (20 мг/кг — Тавернер, 1952; 40—60 мг/кг — Каада, 1950). Особенно демонстративно действие мианезина на «перевозбужденные» рефлекторные реакции (стрихнин, прозерин). В этих случаях угнетение (антистрихнинный эффект) проявляется от сравнительно небольших доз мианезина (10—50 мг/кг — Каада, 1950).

Таким образом, мианезин выражено угнетает полисинаптические нервные пути. Однако в этом нельзя видеть общей закономерности, так как проведение по мультинейронной системе ретикулярной формации среднего мозга мианезин в отличие от наркотиков не угнетает, видимо, по этой причине он и не оказывает общеугнетающего наркотического эффекта. В то же время повторные разряды коры от ритмического раздражения диффузных таламических ядер мианезин подавляет.

Аналгетики. Из клинических и экспериментальных наблюдений хорошо известно, что аналгетики нарушают восприятие болевой чувствительности, не влияя или даже обостряя иные виды чувствительности (А. Я. Данилевский, 1866, 1867; Виклер, Гуделл и Вольф, 1945).

Это положение получило в последнее время более детальное экспериментальное подтверждение в опытах Фуйита, Ясухара и Огуи (1953), Фуйита, Ясухара, Ямамото и Огуи (1954). При раздражении соматических нервов морфин и долантин не подавляли первичного или вторичного кортикального электрического ответа. Не изменялся и характер потенциалов, отводимых от медиальных отделов среднего мозга, а также электрическая реакция коры при раздражении медиальных ядер зрительных бугров повторными разрядами (реакция вовлечения). Однако подавление спонтанных корковых потенциалов, возникающее при ритмичном раздражении медиальных отделов среднего мозга, предотвращалось небольшими дозами аналгетиков. Аналгетические вещества не препятствовали появлению импульсов в спино-таламическом тракте при раздражении смешанных нервов и несколько уменьшали их амплитуду при раздражении кожных нервов.

Кортикальный ответ на единичный стимул, приложенный в области медиальной петли, не изменялся под влиянием аналгетиков, но при повторном раздражении (даже с ритмом 8 гц) происходила трансформация ритма, так что в коре регистрировались ответы, следующие лишь на каждый второй-третий стимул. При непосредственном раздражении вентрального постеролатерального ядра зрительных бугров, где осуществляется переключение этих проводящих путей, аналгетик не вызывал изменений кортикального ответа.

Из этого следует, что аналгетики затрудняют проведение в синапсах данного ядра зрительных бугров, но только при следовании повторных импульсов. Нужно указать, что на основании опытов по изучению влияния аналгетиков на суммационную способность нервных центров Закусов еще в 1943 г. пришел к заключению, что основными точками приложения действия аналгетиков в центральной нервной системе являются синапсы зрительных бугров.

При раздражении висцеральных нервов (чревной нерв, блуждающий, нижний сердечный, диафрагмальный) биотоки в коре, вентро-медиальном ядре зрительного бугра, в среднем и спинном мозгу исчезают после введения аналгетиков одновременно. На этом основании Фуйита и соавторы заключают, что аналгетики блокируют синапсы афферентных путей висцеральной чувствительности еще в спинном мозгу.

Для того, чтобы определить влияние морфина на проведение протопатической (общей) и эпикритической (дискриминационной) чувствительности, первая из которых проводится в контралатеральном отделе спинного мозга в спино-таламическом пути, а вторая — в пучке Говерса, авторы производили одностороннюю перерезку задних столбов на уровне $Th_{12} - L_1$. При отведении от контралатеральной медиальной петли и боковых столбов спинного мозга было обнаружено, что морфин полностью блокирует электрический ответ от раздражения ипсилатерального седалищного нерва, чревного и диафрагмального нервов.

Таким образом, аналгетики оказывают преимущественное влияние на проведение болевой чувствительности еще на уровне спинного мозга. Этим субстратом, очевидно, является желатинозная формация спинного мозга, где прерываются все пути болевой чувствительности.

Холинергические вещества. Известно, что инъекция ацетилхолина в сонную артерию вызывает диффузную десинхронизацию потенциалов головного мозга (Маррацци и Харт, 1950; Ринальди и Химвич, 1955), аналогичную возбуждению восходящей активирующей системы. Изменения ЭЭГ картины не являются следствием влияний, исходящих из рецепторов внутренних органов при резорбтивном действии ацетилхолина, так как аналогичную реакцию пробуждения ацетилхолин вызывает у *encéphale isolé* (Бремер, 1937) и у *cerveau isolé* (Ринальди и Химвич, 1955), т. е. у препаратов, не имеющих нервной связи с отделами, расположенными соответственно ниже C_1 или среднего мозга. Изменения электрической активности мозга не являются также следствием гемодинамических сдвигов, так как, по данным Ринальди и Химвич (1955), при изоляции половины полушарий у экспериментальных животных (*hemispher isolated*) таким образом, что связи с подкорковыми структурами нарушены, а кровоснабжение не нарушено, ацетилхолин не вызывает изменений ЭЭГ.

Разрушение центральной нервной системы ниже среднего мозга не исключает десинхронизирующих влияний ацетилхолина. Таким образом, описанные выше изменения ЭЭГ связаны с активацией системы ретикулярной формации.

Антихолинэстеразные вещества вызывают идентичные сдвиги в электрокортикограмме, но значительно более продолжительные. Небольшие дозы эзерина (0,025 мг/кг) или ДФФ (0,05 мг/кг) десинхронизируют мозговые потенциалы на несколько часов (Фунденбург и Кейз, 1951; Брэдли, Илкес, 1953; Ринальди и Химвич, 1955).

Угнетение мозговых потенциалов идет параллельно со снижением холинэстеразы мозга и связано также с возбуждающим влиянием ацетилхолина на ретикулярные структуры среднего мозга (Ринальди и Химвич, 1955). Неостигмин в дозах, вызывающих отчетливый периферический эффект, не изменяет ЭЭГ (Брэдли и Илкес, 1953). Атропин предупреждает появление активирующей (десинхронизирующей) реакции ацетилхолина и антихолинэстеразных веществ (Ринальди и Химвич, 1955).

Никотин (2 мг/кг) также вызывает у кроликов резкую активацию мозга (Бовэ и Лонго, 1951; Лонго, Бергер и Бовэ, 1954).

Холинолитические вещества (атропин и скополамин) блокируют холинореактивные элементы ретикулярной формации.

Целая серия наблюдений (Веско, Грин, Макнамара и Кроп, 1948; Фунденбург и Унна, 1951; Виклер, 1952; Брэдли и Илкес, 1953; Ринальди и Химвич, 1955; Лонго, 1956 и др.) свидетельствует, что атропин (0,5—2 мг/кг) и скополамин (0,05—0,1 мг/кг) у кроликов, кошек, собак и обезьян вызывают изменения ЭЭГ, сходные

с таковыми при естественном сне (высокие синхронные волны с ритмом 10—15 сек.), что, впрочем, может и не сопровождаться «клиническим» состоянием сна (Виклер, 1952). Аналогичные по ритму потенциалы регистрируются и в подкорковых структурах.

Различные афферентные стимулы, обычно вызывающие резкую десинхронизацию электрических потенциалов на фоне синхронных ритмов ЭЭГ, не оказывают больше таких изменений после атропина или скополамина. Лишь очень интенсивное болевое раздражение вызывает появление ослабленной реакции пробуждения. Прямое электрическое раздражение ретикулярной формации среднего мозга и диффузных таламических ядер (т. е. активирующей восходящей системы) на фоне действия атропина или скополамина не сопровождается более общей десинхронизацией биотоков мозга. Только при весьма выраженной по силе стимуляции этих зон регистрируется непродолжительная десинхронизация мозговых потенциалов без какого-либо последствия.

В дозе 10 мг/кг атропин полностью блокирует реакцию активации, как при раздражении любых афферентных систем, так и от непосредственного электрического раздражения ретикулярной формации. Иначе говоря, мозг, находящийся при введении больших доз атропина в состоянии «сна» (по картине ЭЭГ), не может быть «пробужден» никакими способами. Атропин блокирует также реакцию «пробуждения» при раздражении гипоталамической области.

Однако холинолитические вещества не изменяют даже в больших дозах электрической реакции в затылочной зоне коры в ответ на мерцающее световое раздражение, «судорожных» биотоков в коре при раздражении *hurrasampus*, реакции вовлечения при редкой стимуляции диффузных таламических ядер. Периферические эффекты, вызванные раздражением гипоталамических зон (прессорная реакция, тахикардия, мидриаз), атропином не блокируются, в то время как восходящие активирующие влияния из этой области подавляются.

Таким образом, из приведенных фактов следует, что холинолитические вещества блокируют возбуждающий эффект в отношении коры головного мозга при возбуждении неспецифической афферентной системы и не влияют на проведение по специфическим путям. Подавляется реакция коры на раздражение медиальных ядер зрительных бугров частыми стимулами (реакция пробуждения) и не блокируется реакция вовлечения, наблюдающаяся при раздражении тех же структур редкими стимулами. Не изменяется поведенческая реакция и симпатические эффекты при раздражении гипоталамических зон (т. е. «нисходящие» влияния), но полностью блокируются «восходящие».

Однако последнее положение не может быть возведено в общее правило, поскольку скополамин подавляет постуральный тремор, вызванный разрушением мезэнцефалических центров в эксперименте у обезьян (Вернье и Унна, 1953).

Опубликованные в литературе, хотя и далеко не полные данные позволяют считать, что атропин и скополамин блокируют холино-

реактивные системы
системе ретикулярной
блокирует реакцию
диффузные таламические
Очевидно, что
состояния, вызванные
доз атропина
Атропин также
не затрагивая вос
ных электрических
ший эффект атро

А - 1 мг/г; X - 0,4
0 - 0,3 < 0,4 мг/г

Рис. 4. Схема распр

Лорд (1955), опи
заканчиваются в
а не на поверхно
период в действи
Адренергическ
ретикулярного к
ные, но и адре
обследование их
рая показала на
налина в гипота
бугров, среднем
мозга.
Во много раз
в латеральных я
роме, коре моз

реактивные системы в неспецифической активирующей проводящей системе ретикулярного комплекса. Возможно, что вследствие этого блокируется проведение в мультинейронных цепочках и кругах диффузных таламо-кортикальных и ретикуло-кортикальных путей. Очевидно, этот механизм ответственен за изменение психического состояния, высшей нервной деятельности при назначении больших доз атропина людям.

Атропин также блокирует систему тормозящих нейронов коры, не затрагивая возбуждающих. Это приводит к повышению первичных электрических ответов. Тем же можно объяснить возбуждающий эффект атропина (Чэтфилд и Пурпура, 1954). По Чэтфилд и

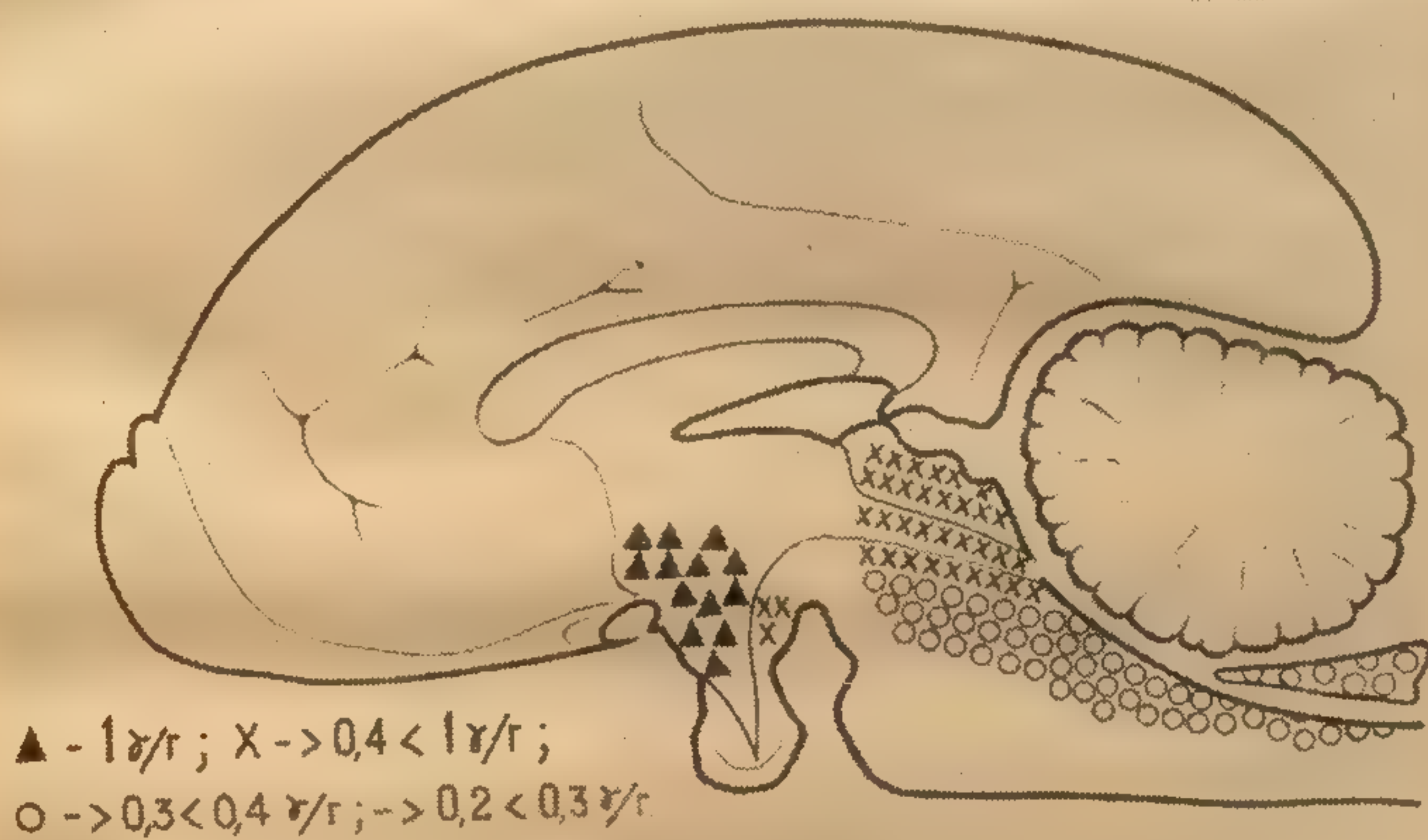


Рис. 4. Схема распределения адренореактивных систем в различных отделах мозга (по Фогт, 1954).

Лорд (1955), описанные явления развиваются в IV слое коры, где заканчиваются все первичные специфические афферентные пути, а не на поверхности коры, чем и объясняется большой латентный период в действии атропина при его аппликации на мозг.

Адренергические вещества. В диффузных афферентных путях ретикулярного комплекса существуют не только холинореактивные, но и адренореактивные системы. Детальное топографическое обследование их локализации было проведено Фогт (1954), которая показала наличие больших количеств адреналина и норадреналина в гипоталамической области, медиальных ядрах зрительных бугров, среднем мозгу, ретикулярной формации продолговатого мозга.

Во много раз меньше адренореактивные системы представлены в латеральных ядрах зрительных бугров, хвостом тела, аммоновом роге, коре мозжечка (рис. 4).

По данным Брэдли и Илкес (1953), большие дозы амфетамина вызывают у экспериментальных животных такие же изменения в ЭЭГ, как и при реакции «пробуждения» (диффузная десинхронизация, частый ритм малой амплитуды). Амфетамин также угнетает спонтанный ритм *encephale isolé*, но если разрез произведен по среднему мозгу, то ЭЭГ не изменяется.

У ненаркотизированных животных (флакседил) ноцицептивные раздражения седалищного нерва вызывают реакцию активации в коре (Дель, Бонвалэ и Хюглин, 1954). Если раздражение настолько сильно, что активируется симпатическая нервная система (прессорные реакции), то изменения в ЭЭГ длятся долго, до полного разрушения «физиологического» адреналина. Пребульбарная перерезка мозга, исключая вовлечение активирующей системы при ноцицептивном раздражении, не устраняет реакцию активации в коре, однако латентный период ее в данном случае велик (десятки секунд). Начало реакции совпадает с повышением артериального давления; возникновение ее связано, следовательно, с секрецией адреналина. Раздражение периферического конца чревного нерва или внутривенное введение адреналина у животных с интактной нервной системой или пребульбарной перерезкой мозга вызывает реакцию активации в коре, идущую параллельно с возрастанием симпатического тонуса. Перерезка мозга между буграми четверохолмия устраняет возникновение реакции активации. Следовательно, адреналин возбуждает кору головного мозга не непосредственно, а через ретикулярную формацию понто-мезэнцефалического уровня (рис. 5).

Таким образом, активация коры ноцицептивными раздражениями есть следствие двух компонентов: непосредственного возбуждения активирующей восходящей ретикулярной формации по нервным путям и возбуждения адренореактивных систем той же структуры адреналином. Наркотические вещества даже в малых дозах блокируют возбуждающее влияние симпатикуса на кору (Бонвалэ, Дель и Хибел, 1954; Бонвалэ, Дель и Хюглин, 1954).

Вследствие взаимодействия с адренореактивными системами ретикулярной формации адреналин оказывает не только восходящее влияние, но и косвенным образом изменяет рефлекторную деятельность спинного мозга (нисходящее влияние).

Следует отметить, что известные факты об адаптационной роли симпатической иннервации (*resp.* адреналина) в функциях головного и спинного мозга (школа Орбели), а также «пробуждающий» эффект симпатикотропных соединений на фоне действия наркотиков (Арбузов, 1946, 1948) могут получить новое объяснение в свете изложенных представлений.

Аминазин. Целый ряд экспериментальных фактов дает возможность интерпретировать отдельные стороны действия нейролегических веществ, в частности аминазина (ларгактила), в плане влияния на ретикулярную формацию мозгового ствола (Хибел, Бонвалэ и Дель, 1954; Лонго, Бергер и Бовэ, 1954; Арбузов, Дьяченко и Шанин, 1955; Машковский, Либерман и Полежаева, 1955; Монро,

Хэс, Микле и Миллер, 1955; Агафонов, 1956; Галенко, Осберг, Робинер и Френкель, 1956; Кинг и Киллиам, 1956; Машковский, 1956; Турнер, Берард, Турнер и Франко, 1956).

Под влиянием аминазина в ЭЭГ появляются медленные колебания, как при естественном сне. Однако это не постоянный эффект и

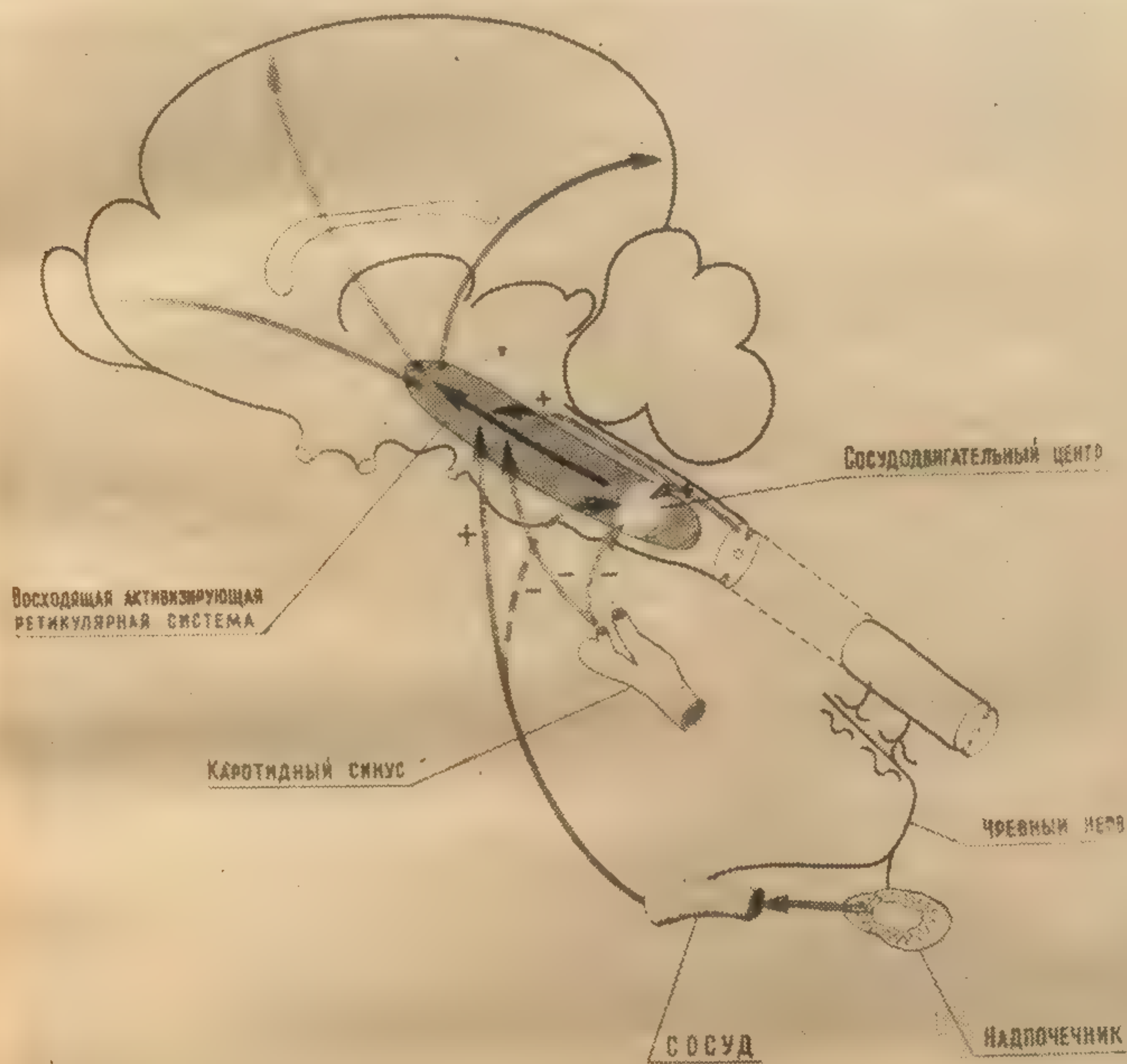


Рис. 5. Схема взаимодействия между симпатическим тонусом и электрической активностью коры.

Стрелки указывают на распространение влияния с одной зоны на другую; + активация; — подавление (по Бонвале, Дель и Хибел, 1954).

не идущий параллельно с возникновением клинического сна. Десинхронизация мозговых потенциалов в результате всевозможных внешних раздражений (свет, звук, боль) на фоне действия аминазина почти не проявляется (или резко ослаблена). Реакция вовлечения почти не претерпевает изменений. Аминазин предупреждает также реакцию активации в коре, вызванную повышением симпатического тонуса.

Из всего этого следует заключить, что одной из важных сторон действия аминазина является угнетение ретикулярной формации. Ввиду активных адренолитических свойств этого соединения его

влияние на активирующую систему мозгового ствола можно в какой-то степени рассматривать как результат блокирования адрено-реактивных систем.

Противорвотное действие аминазина связано с угнетением хеморецептивной зоны в ретикулярной формации продолговатого мозга (Бранд, Харрис, Борисон и Гудмен, 1954; Главиано и Ванг, 1955).

Резерпин. В последние годы фармакологи и клиницисты начали изучение новой группы алкалоидов, выделенных из растения семейства *Rauwolfia*, среди которых наибольший интерес представляет резерпин (Бейн, Гросс, Трипод и Мейер, 1953; Галенко, 1956).

Среди широкого спектра фармакологических свойств резерпин обладает способностью оказывать седативный эффект. По своему внешнему проявлению он несколько сходен с аминазином, но по внутреннему механизму отличен.

Резерпин не вызывает изменений ЭЭГ, хотя клиническое проявление сонливости выражено отчетливо (Кинг и Киллиам, 1956; Монро, Хис, Микле и Миллер, 1955). Он не изменяет характера реакции «пробуждения» и «вовлечения» (Кинг и Киллиам, 1956). По данным Ринальди и Химвича (1955), резерпин вызывает в ЭЭГ десинхронизацию потенциалов, что свидетельствует о стимуляции активирующей системы среднего мозга. Отсюда понятно, почему в больших дозах резерпин вызывает явления паркинсонизма.

Характерный синдром резерпинового эффекта (снижение артериального давления, брадикардия, угнетение дыхания, возбуждение перистальтики, сужение зрачка, снижение температуры тела; Бейн, 1956) напоминает явление повышенного тонуса парасимпатической иннервации, однако он не устраняется атропином. Это не является следствием адренолитического эффекта резерпина, поскольку такие свойства присущи только неочищенным препаратам раувольфии и обусловлены содержащимся в них иохимбином (Оркат и Кронхейм, 1956).

Клинические эффекты резерпина связаны с гипоталамической областью, но не прямо, а косвенно (Трапольд, Плуммер и Ионкман, 1954; Баргава и Борисон, 1955; Харрисон и Гос, 1956). Согласно гипотезе Шнейдера, Плуммера, Ирла и Гонта (1955), резерпин усиливает тормозящие влияния кортикальных полей на гипоталамические структуры (резерпин подавляет реакцию *shame rage* у декортицированных кошек).

Противорвотный эффект резерпина также связан с угнетением хеморецептивной зоны в ретикулярной формации продолговатого мозга (Малхотра и Сидху, 1956).

Латентный период развития клинического эффекта резерпина велик даже при внутривенном введении (1—2 часа), а из плазмы резерпин выделяется на протяжении 1—1½ часов (Хесс, Шор и Броди, 1956). Отсюда возникло представление, что резерпин действует не прямо, а косвенно, через какую-то иную систему.

В настоящее время многочисленные факты доказывают, что резерпин вызывает снижение уровня серотонина в организме, в част-

ности в мозговой ткани (Плетшер, Шор и Броди, 1956; Броди, Плетшер и Шор, 1956; Шор, Плетшер, Томич, Кунтцман и Броди, 1956; Салмоирафи, Соллеро и Пейдж, 1956).

Физиологическая роль серотонина является предметом изучения (см. обзоры Вулли и Шоу, 1954; Пейдж, 1954; Гэддум, 1956). В центральной нервной системе серотонин в наибольшем количестве находится в гипоталамической области, среднем мозгу, на дне IV желудочка, в медиальных ядрах зрительных бугров (Богданский и Уденфринд, 1956; Гэддум, 1956), т. е. примерно в тех же зонах, где Фогт (1954) обнаружила максимальное нахождение адренореактивных систем. Энзиматическое расщепление серотонина также осуществляется аминоксидазой.

Сам по себе серотонин вызывает угнетение центральной нервной системы, потенцирует действие барбитуратов. Антагонистами серотонина являются целый ряд сходных по строению антиметаболитов индолового ряда (Шоу и Вулли, 1954), а также гидрированные алкалоиды спорыньи.

Диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD) облегчает первичные кортикальные ответы в ответ на афферентные (особенно зрительные) раздражения, а вторичные диффузные ответы угнетаются. Несколько подавляются также реакции «пробуждения» и «вовлечения» (Эвартс и соавторы, 1955; Пурпура, 1956; Киллиам и Киллиам, 1956).

Таким образом, LSD угнетает ретикуло-кортикальные и таламо-кортикальные пути, но облегчает проведение в специфических афферентных системах, особенно зрительных. Видимо, это в значительной мере является причиной характерного психоза со зрительными галлюцинациями, который возникает при отравлении этим препаратом (Штоль, 1947; Форер и Гольднер, 1951; Хох, Каттель и Пенес, 1952; Роветта, 1956).

Приведенные данные о влиянии некоторых фармакологических веществ на проведение возбуждения по специфической и неспецифической афферентным системам указывают на высокую избирательность в действии лекарственных веществ.

Effects of Drugs on Synaptic Transmission Along the Specific and Diffuse Afferent Systems

A. V. V a l d m a n

A review of the Soviet and foreign literature for the past 8—10 years reports information on morphology and physiology of the specific and non-specific afferent systems. The effect of anesthetics, myanese, analgesics, cholinergic and adrenergic drugs, aminazine and reserpine upon the synaptic transmission in various parts of these afferent systems differing in their functional significance is discussed.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НИСХОДЯЩИХ ОБЛЕГЧАЮЩИХ ВЛИЯНИЙ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ МОЗГОВОГО СТВОЛА

В. П. Лебедев

Физиологам хорошо известны различные феномены в центральной нервной системе, проявляющиеся увеличением моторного ответа. Грэхэм Браун (1915) дал этим явлениям название облегчения. При этом в центральной нервной системе облегчается как возникновение, так и проведение возбуждения.

Разработка вопроса об облегчающих надсегментарных влияниях была предпринята начиная с 1944 г., когда Мэгоун показал, что раздражение некоторых отделов мозгового ствола — от гипоталамуса до латеральной ретикулярной формации продолговатого мозга — может вызывать облегчение коленного и других рефлексов. Облегчающие зоны надсегментарных структур могут оказывать свое влияние не только на предсуществующие моторные ответы рефлекторного или коркового происхождения, но они в некоторых случаях сами способны приводить к состоянию мышечной гипертонии (Уард, 1947), что проявляется в виде децеребрационной ригидности (Шеррингтон, 1898). Однако и в последнем случае сегментарная афферентная импульсация имеет большое значение (Шеррингтон, 1910; Рэнсон, и Хинсей, 1929). Поэтому, как будет видно из дальнейшего изложения, эти случаи не имеют между собой принципиального различия.

СЕГМЕНТАРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОБЛЕГЧЕНИЯ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ МОЗГОВОГО СТОЛА

Вопрос о тонком механизме осуществления нисходящих облегчающих влияний на уровне сегмента спинного мозга является до сих пор малоизученным. Поэтому его следует рассматривать в плане аналогии с механизмами сегментарного облегчения. Поскольку

облегчение, проявляющееся при раздражении соответствующих над-сегментарных структур, может выражаться, в частности, в облегчении моносинаптических рефлексов, постольку можно считать конечным его итогом постсинаптические процессы.

Исследования синаптической передачи возбуждения через моносинаптические пути спинного мозга показывают, что причиной возникновения возбуждения в мотонейроне является постсинаптический потенциал (ПСП) (Икклс, 1946; Брок, Комбс и Икклс, 1952). ПСП — это процесс локальной деполяризации мембраны мотонейрона в области прилегания к ней синаптических пуговок. Он возникает в ответ на одиночный афферентный стимул, существует около 4 мсек, быстро нарастает и затем затухает по экспоненте. Основные свойства ПСП — частного случая местного возбуждения — проведение с декрементом и способность к суммации. ПСП мотонейрона функционально аналогичен потенциалу концевой пластинки в нервно-мышечном соединении (Фэтт и Кац, 1951; Кумбс, Икклс и Фэтт, 1955).

После достижения ПСП критической величины — около 10 мв (т. е. 10% величины спайка) — происходит разряд мотонейрона. Вычислено (Икклс, 1953), что одна синаптическая пуговка дает постсинаптический потенциал величиной около 1 мв. Следовательно, достаточно конвергенции в среднем 10 ортодромных стимулов, чтобы их суммация привела к разряду мотонейрона. Таким образом, ПСП способен к пространственной суммации. Поэтому любое ортодромное подпороговое возбуждение мотонейрона может проявиться облегчением его разряда, не вызывая его самостоятельно. Следовательно, не существует принципиального различия между пусковыми и облегчающими влияниями, в различие это лишь количественное (Ллойд, Хант и Макинтайр, 1955). Так, различия могут быть связаны с малой густотой синаптических пуговок аксонов того пути, который проводит облегчение (Лоренте де Но, 1938). Математическое рассмотрение этого вопроса (Рэл, 1955) позволяет думать, что тут имеет значение не густота окончаний, а их количество. Это положение находит экспериментальное подтверждение в исследовании рефлексов с раздражением афферентного мышечного нерва электрическими стимулами возрастающей силы (Хант, 1955). Принципиально можно представить три варианта облегчения ответа мотонейронов.

Облегчение ортодромного разряда ортодромным. А. Облегчение можно получить при одновременном раздражении мышечных афферентных волокон от мышц-синергистов, причем облегчающий стимул может быть подпороговым для рефлекторного ответа (Ллойд, 1946). Кривые зависимости величины облегчения от временного соотношения первого и второго стимулов хорошо укладываются во временное течение ПСП (Икклс, 1946, 1953). С помощью внутриклеточного отведения потенциалов от мотонейрона показано, что гетеро-ное раздражение, дающее облегчение и не способное само вызвать разряд мотонейронов, ведет к развитию ПСП, который хотя

и меньше критического, но не отличается от него по временной характеристике (Икклс, Икклс и Ландберг, 1957). Такое облегчение может быть вызвано различными гетеронимными импульсами (Ллойд и Макинтайр, 1955). Отведение токов действия от одиночных волокон переднего корешка показывает, что при облегчении в этом случае происходит увеличение количества разряжающихся мотонейронов (Гранит и Штрём, 1951). Создание субкритического потенциала в мотонейронах приходящими от вставочных нейронов диссоциированными во времени импульсами лежит в основе колебаний возбудимости мотонейронов, определяемых ортодромным тест-импульсом (Хант, 1955).

Б. Облегчение можно получить и при раздражении одного и того же нерва двумя стимулами. Исследование этого вопроса с помощью внутриклеточного отведения (Брок, Кумбс и Икклс, 1952) выявило способность ПСП к временному суммированию. Способность ПСП к суммации лежит в основе облегчения ортодромного разряда мотонейронов при раздражении тонких эфферентных волокон, идущих к мышечным веретенам в составе передних корешков (Хант, 1952).

Облегчение антидромного импульса ортодромным. При раздражении проксимальной части переднего корешка и внутриклеточном отведении от мотонейрона наблюдается обычно два колебания тока. Первое является следствием возникновения возбуждения в немиелинизированной части аксона (НМ-спайк). На пути передачи возбуждения с аксона на сому мотонейрона может наблюдаться затруднение (Ллойд, 1943), связанное, например, со слишком частой антидромной импульсацией или анэлектротоническим влиянием сомы мотонейрона, субнормальность которой длится до 100 мсек (Брок, Кумбс и Икклс, 1952). Деполяризация мотонейрона ПСП ортодромного импульса облегчает аксосоматическое проведение. Это выражается при внутриклеточном отведении от мотонейрона появлением сомато-дендрического спайка (СД-спайк), а при фокальном отведении от моторных ядер — увеличением лабильного или нейронального спайка (Рэншоу, 1942). Временная характеристика этого вида облегчения совпадает с параметрами ПСП.

Облегчение прямого электрического раздражения мотонейронов ортодромным импульсом. Ортодромный ПСП увеличивает спайк, отводимый от переднего корешка при раздражении мотонейронов с помощью микроэлектрода (Брукс и Икклс, 1947), игольчатого электрода (Эдисэн, 1956). Это свидетельствует об увеличении количества возбуждающихся мотонейронов и соответствует временной характеристике ПСП.

Таким образом, все приведенные случаи постсинаптического облегчения сводятся к созданию готовности мотонейрона к разряду. Именно постсинаптическое облегчение должно лежать в основе осуществления надсегментарных активирующих влияний, поскольку синаптические образования нисходящих и сегментарных рефлекторных путей, контактирующие с мотонейроном, анатомически различ-

Рис. 1. Схема конт
с мотонейронами (А)
нов (Е) и клеток пр

Не имеет принципиал
пульсации, создающей та
прямые коллатерали (А
1943, 1946), вставочные
вочных нейронов (Лло
Нисходящие облег
мидному, ретику

ны. Так называемое посттетаническое потенцирование, феномен по-преимуществу пресинаптический (Ллойд, 1949; Гранит, 1956), может лежать в основе облегчения лишь при одном и том же пути афферентной импульсации. Наоборот, при заведомо различных афферентных путях облегчение будет носить постсинаптический характер (Лоренте де Но, 1935).

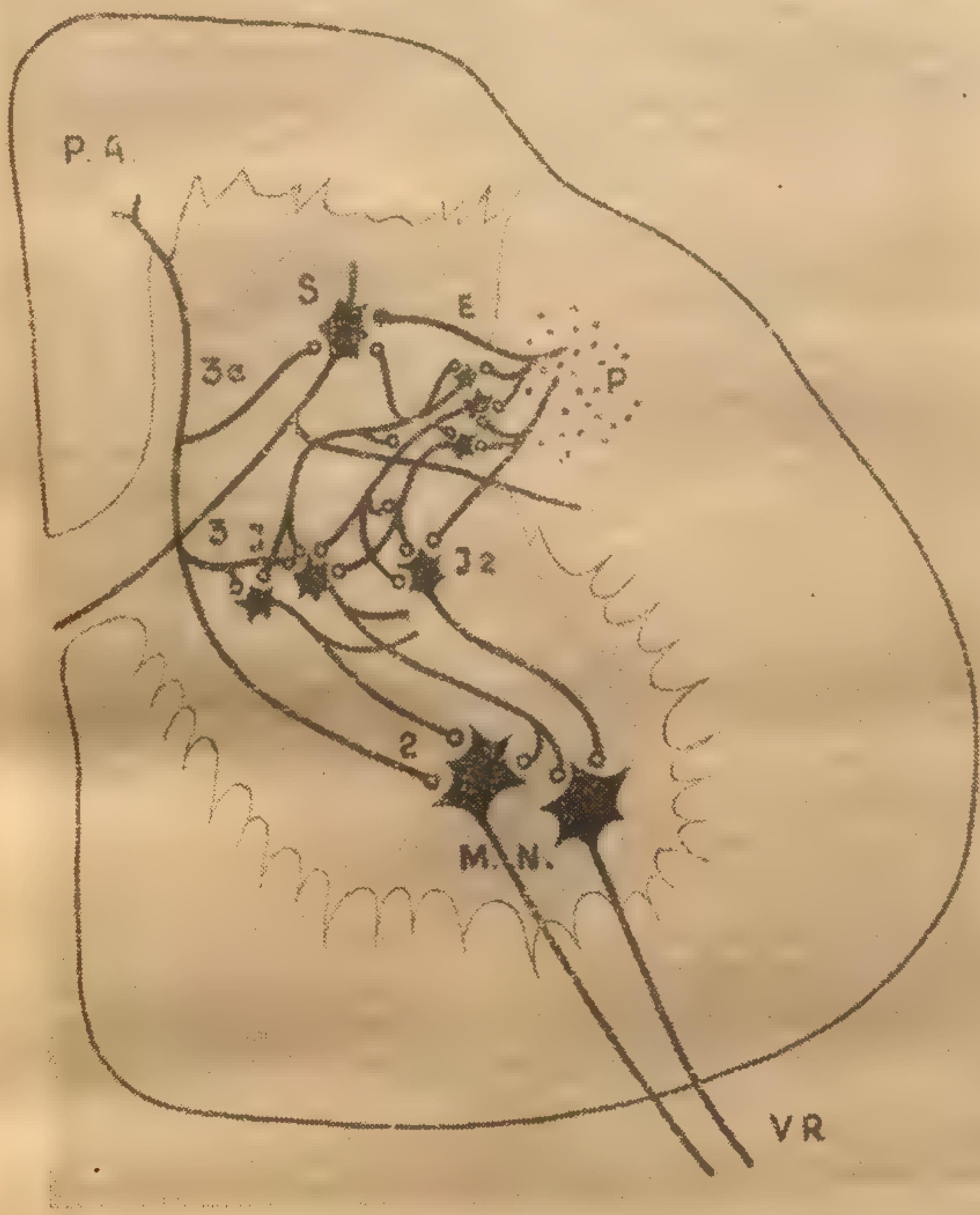


Рис. 1. Схема контактов аксонов пирамидных путей (P) с мотонейронами (M. N.) через систему вставочных нейронов (E) и клеток промежуточного ядра (J) (по Ллойд, 1941).

Не имеет принципиального значения источник афферентной импульсации, создающий субкритический ПСП. Таковыми могут быть прямые коллатерали Ia афферентных мышечных волокон (Ллойд, 1943, 1946), вставочные нейроны (Ллойд, 1941) или даже цепи вставочных нейронов (Лоренте де Но, 1935).

Нисходящие облегчающие влияния могут проводиться по пирамидному, ретикуло-спинальному и вестибуло-спинальному трак-

там. Не вдаваясь здесь в анатомическую локализацию этих путей в спинном мозгу, следует считать, что их активирующее влияние на мотонейроны сводится к постсинаптическому облегчению.

При исследовании функции пирамидного тракта было отмечено (Эдриан и Моруцци, 1939), что для разряда мотонейронов при раздражении этого пути необходима определенная частота импульсации, ниже которой в мотонейронах не возникает распространяющегося возбуждения. Однако даже при частоте импульсации, не вызывающей разряда, наблюдалось облегчение ряда рефлекторных реакций. Дальнейшими исследованиями было установлено (Ллойд, 1941) наличие вставочных нейронов по пути передачи импульсов с пирамидного тракта на мотонейроны, могущих своей импульсацией способствовать проявлению возбуждающего действия прямых коллатералей пирамидных путей (рис. 1).

При раздражении вестибулярных ядер (Тулин, 1953), от которых начинается вестибуло-спинальный тракт вестибулярного нерва (Андерсон, Гернандт, 1956), лабиринта (Гернандт, 1952; Гернандт и Тулин, 1953), наблюдается не только облегчающее влияние на спинномозговые рефлексы, но при усилении раздражения и разряд мотонейронов. Этот факт говорит о пользе постсинаптической природы облегчения в этом случае.

В отношении осуществления облегчающего влияния вестибулярных ядер имеет значение не только непосредственное влияние вестибуло-спинальных путей на мотонейроны, но и опосредованное с помощью гамма-мотонейронов передних рогов, иннервирующих интрафузальные волокна мышечных веретен (Лекселл, 1945; Каффлер и Джерард, 1947; Каффлер, Хант и Квиллиам, 1951; Каффлер и Хант, 1952; Хант, 1951; Хант и Каффлер, 1951; Кобаяши, Ошима и Тасаки, 1952).

Начинающиеся от гамма-мотонейронов передних рогов спинного мозга тонкие волокна снабжают моторной иннервацией полярные области мышечных волокон, лежащих внутри мышечного проприорецептора растяжения. Эти мышечные волокна в своей средней части оплетаются спиралевидными окончаниями толстых мышечных афферентных волокон, имеющих моносинаптическую связь с соответствующими мотонейронами. Поэтому возбуждение гамма-мотонейронов, вызывающее сокращение внутренних мышц проприорецептора растяжения, может давать появление импульсации в толстых афферентных волокнах, а следовательно, способствовать в той или иной степени возникновению ортодромного возбуждения мотонейронов (рис. 2).

Даже при слабом раздражении веточек вестибулярного нерва гамма-мотонейроны начинают разряжаться, причем с усилением раздражения, когда появляются разряды в альфа-мотонейронах, частота импульсации первых превышает таковую у вторых (Андерсон и Гернандт, 1956). Упомянутые уже исследования (Хант, 1952) показывают возможность постсинаптического облегчения через возбуждение спиралевидных окончаний мышечных рецепторов

растяжения, которые по существу не отличаются от облегчения ортодромного импульса ортодромным (Ллойд, 1946).

Облегчающее влияние, проводимое ретикуло-спинальным путем (Нимер и Мэгоун, 1947), может иметь источником импульсации как ретикулярную формацию мозгового ствола, так и вестибулярные ядра (Гернандт, 1952; Гернандт и Тулин, 1953). Раздражения различных облегчающих зон ретикулярной формации могут наряду с облегчением вызывать двигательные реакции (Остин, 1952) или разряды в передних корешках (Клейнтъенс, Коицуми и Брукс,

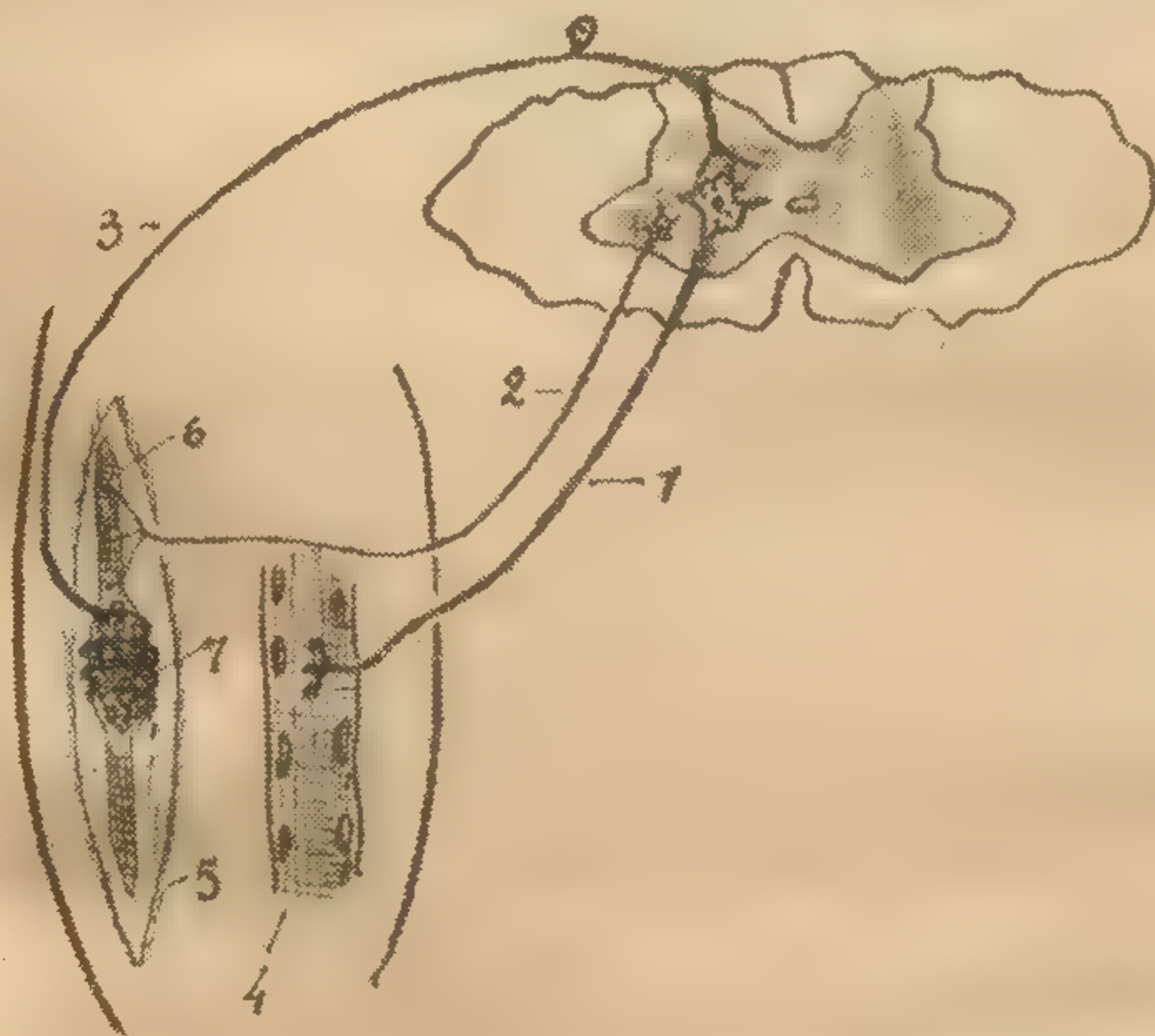


Рис. 2. Схема иннервации интрафузальных мышечных волокон проприоцептора растяжения.

α-моторное волокно (1) к обычным мышечным волокнам (4);
γ-моторное волокно (2) к полярной области (6) интрафузального волокна; эфферентное волокно (3) мышечного проприоцептора (5), имеющее спиралевидное окончание (7).

1955; Линдблом и Оттосон, 1956). Следовательно, и здесь можно думать о постсинаптическом характере облегчения. И в этом случае может иметь место опосредование эффекта гамма-мотонейронами (Каада, 1953; Гранит и Каада, 1952; Гранит, Джоб и Каада, 1952; Элдред, Гранит и Мэртон, 1953; Элдред, Гранит, Холмгрэн и Мэртон, 1954; Гранит и Холмгрэн, 1955; Гранит, Холмгрэн и Мэртон, 1955; Эйлер и Седерберг, 1956). При этом скорость проведения возбуждения по пути к гамма-мотонейронам соответствует примерно скорости проведения возбуждения по пирамидному тракту, хотя существуют и более медленно проводящие пути (Гранит и Холмгрэн, 1955).

Таким образом, кажется вполне вероятным, что осуществление нисходящих активирующих влияний на уровне сегмента спинного мозга независимо от его пути — непосредственно, через вставочные

нейроны (Ллойд, 1941), или опосредованно, через гамма-мотонейроны и рецепторы растяжения (Гранит и др., Гернандт и др., см. выше), — происходит благодаря суммированию локального потенциала ■ мотонейроне.

Это положение подтверждается некоторыми прямыми наблюдениями, например, увеличением антидромного разряда во время облегчения при фокальном отведении, частичной деполяризацией мотонейрона, укорочением синаптической задержки до 0,3 мсек (Клейнтъенс, Коицуми и Брукс, 1955). Сегментарные процессы при облегчении, как видно из изложенного, сводятся ■ конечном итоге к суммации возбуждения, феномену, открытому И. М. Сеченовым ■ 1868 г. Суммирование местного возбуждения приводит к появлению распространяющегося разряда. Вовлечение же дополнительных двигательных единиц ведет к увеличению моторного ответа (Крид и др., 1935).

Изучение свойств обнаруженных ■ последнее время коллатералей, отходящих от волокон Ia ■ столбы Кларка, указывает на возможность существования, принципиально отличного от перечисленных способов сегментарного облегчения (Ллойд и Макинтайр, 1950). Оно осуществляется через клетки столбов, причем при передаче возбуждения на них отсутствует синаптическая задержка и для них характерна очень высокая частота разрядов. Это облегчение может действовать длительно на базе временной суммации (Фултон, 1955).

СВОЙСТВА НАДСЕГМЕНТАРНОГО ОБЛЕГЧЕНИЯ

Облегчение различных двигательных реакций может быть получено при раздражении поясной борозды коры больших полушарий (Пикок и Хоудс, 1951), гипоталамуса (Мэрфи и Гельхорн, 1945; Райнз и Мэгоун, 1946), других диэнцефалических структур (Мэттлер, Эйдс, Липмэн и Каллер, 1939; Райнз и Мэгоун, 1946; Пикок и Хоудс, 1951; Остин и Джаспер, 1950; Остин, 1952), покрышки моста (Райнз и Мэгоун, 1946; Клейнтъенс, Коицуми и Брукс, 1955), ретикулярной формации продолговатого мозга (Нимер ■ Мэгоун, 1947; Линдблом и Оттоссон, 1956), вестибулярного комплекса (Бах и Мэгоун, 1947; Спраг, Шрейнер, Линдслей и Мэгоун, 1948; Гернандт, 1952; Гернандт и Тулин, 1952, 1953, 1955; Тулин, 1953; Андерссон и Гернандт, 1956), некоторых отделов мозжечка (Налсэн, Блэк и Дрейк, 1948; Снайдер и Мэгоун, 1949).

Величина облегчения рефлекторных реакций может очень варьировать, доходя иногда до 500% от исходного уровня (Клейнтъенс, Коицуми и Брукс, 1955). После прекращения раздражения наблюдается последствие, прерываемое подчас коротким торможением после прекращения раздражения. Это последствие носит черты посттетанического потенцирования, суммируясь с таковым после тетанического раздражения нерва. Этот факт пока не получил достоверного объяснения, поскольку такое последствие не свя-

зано с последовательными разрядами раздражаемой области (Клейн-
теньенс, Коицуми и Брукс, 1955). Длительность последствий может
колебаться в зависимости от топики раздражения, наркоза, пара-
метров раздражающего тока.

Изменение различных рефлексов при облегчении одного из
них различно, хотя сначала считалось, что облегчение является
всеобщим (Мэгоун, 1944; Райнз и Мэгоун, 1946). Неодинаковое изме-
нение рефлексов при облегчении может зависеть от структуры
центрального звена рефлекторной дуги (моно- или полисинаптич-
ность). Обычно при облегчении моносинаптического рефлекса тор-
мозится полисинаптический. Это выражается в уменьшении поли-
синаптического компонента биотока передних корешков при раздра-
жении задних (Остин и Джаспер, 1950; Остин, 1952) или в уменьше-
нии рефлекторного ответа при раздражении кожного нерва (Клейн-
теньенс, Коицуми и Брукс, 1955; Линдблом и Оттоссон, 1956). Подчер-
кивается, например, что при облегчении моносинаптического ответа
с *n. gastrocnemius* наблюдается торможение полисинаптического
ответа с *n. suralis*, хотя в конечном счете раздражение обоих этих
нервов ведет к рефлекторному сокращению икроножной мышцы.

Поскольку в данном случае можно допустить участие одних и
тех же мотонейронов как в моно-, так и в полисинаптическом ответе,
а облегчение носит постсинаптический характер, постольку нужно
думать об одновременном угнетении возбуждения во вставочных
нейронах задних рогов, включенных в полисинаптический рефлекс.
Это выражается при облегчении моносинаптического ответа в угне-
тении отрицательного колебания потенциала, снимаемого с задней
поверхности спинного мозга (Линдблом и Оттоссон, 1956). Как
известно, этот потенциал в большей своей части является следствием
возбуждения вставочных нейронов задних рогов (Гассер и Грэхем,
1933; Линдблом и Оттоссон, 1953; Бэрнхард, 1953; Бэрнхард и
Виден, 1953; Бэрнхард, Линдблом и Оттоссон, 1953; Остин и Мак-
куч, 1955). Причиной затруднения возникновения возбуждения
во вставочных нейронах задних рогов, лежащей в основе торможения
полисинаптического рефлекса при облегчении моносинаптического,
может быть окклюзия (Крид и др., 1935; Остин, 1952).

Хорошо выраженное облегчение сухожильных рефлексов и реф-
лексов растяжения может являться следствием вовлечения в этот
процесс иннервации проприоцепторов, чувствительность которых
повышается (см. выше Гранит и др., Каффлер и др.).

Получить облегчение полисинаптического рефлекса почти ни-
когда не удастся (Клейнтеньенс, Коицуми и Брукс, 1955; Линдблом
и Оттоссон, 1956).

Существует определенная зависимость проявления надсегмен-
тарного облегчения в отношении функционально различных реф-
лекторных дуг (флексия — экстензия). В данном случае имеет
значение не только различная функциональная характеристика
сгибательных и разгибательных мотонейронов по возбудимости
и лабильности (Фуортс и Хабел, 1956), не только различное отно-

шение к фармакологическим веществам (Бэрнхард, Грей и Виден, 1953), но и их реципрокные отношения (Крид и др., 1935).

Первоначальное представление о том, что надсегментарное облегчение не связано с реципрокными отношениями (Бах, 1950; Линдслей, 1952), оказалось неверным (Гернандт, 1952; Гернандт и Тулин, 1952, 1955; Тулин, 1953; Спраг, 1953; Спраг и Чемберс, 1953). Показано, например, что раздражение вестибулярного комплекса облегчает течение моносинаптического разгибательного рефлекса, но тормозит моносинаптический сгибательный. При раздражении медиальной ретикулярной формации отношения обратные.

Эффект одновременного раздражения облегчающих и тормозящих зон проявляется преобладанием торможения (Брукс, Коицуми и Сибэнс, 1956). Даже на фоне резкого преобладания активирующих влияний — при децеребрационной ригидности — бульбарное торможение выражено в полной мере и ведет к расслаблению ригидности (Мэгоун и Райнс, 1946). Объяснение этого факта может основываться на рассмотрении сегментарных и надсегментарных явлений. На уровне сегмента спинного мозга это взаимодействие может выражаться алгебраической суммой двух эффектов, как это показано с помощью внутриклеточного отведения от мотонейронов (Кумбс, Икклс и Фэтт, 1955). Следовательно, во всяком случае будет иметь место уменьшение ПСП, т. е. облегчения. Однако не следует забывать о возможном непосредственном угнетающем влиянии тормозящих областей на облегчающие (Хернандес-Пэон и Хагбард, 1955; Девиго, Бруса и Ардуини, 1956; Эдей, Секундо и Ливингстон, 1957; Кинг, Накэ и Мэгоун, 1957).

Раздражение облегчающих областей уменьшает проявление торможения сухожильного рефлекса при раздражении кожного нерва (Бах, 1950). Этот результат, принятый как доказательство всеобщности облегчающего влияния, сейчас может быть рассмотрен иначе. Угнетение вставочных нейронов, наблюдаемое при облегчении моносинаптических рефлексов (Остин и Джаспер, 1950; Остин, 1952; Линдблом и Оттосон, 1956), могло явиться причиной затруднения проведения тормозящих влияний через эти структуры.

Почти полное торможение коленного рефлекса под влиянием никотина, которое происходит благодаря холинергическому возбуждению клеток Рэншоу коллатеральными аксонами мотонейронов (Рэншоу, 1946; Икклс, Фэтт и Кокетсу, 1954; Икклс, 1955; Икклс, Икклс и Фэтт, 1956; Кэртис, Икклс и Икклс, 1957), может, однако, преодолеваться при раздражении облегчающих зон мозгового ствола, причем амплитуда рефлекторных сокращений во время надсегментарного облегчения не изменяется по сравнению с контролем (Гинцель, Клупп, Шторман и Вернер, 1953). Данный факт пока не получил объяснения.

Наряду с облегчающими в различных отделах головного мозга имеются и тормозящие зоны, например, в коре, мозжечке, в бульбарных и супрабульбарных отделах мозгового ствола. Отсюда

следует, что все двигательные реакции находятся под действием двух сбалансированных в физиологических условиях влияний. Разрушение источников тормозящих влияний (Хайнс, 1936; Снайдер и Вулсей, 1941; Линдслей, Шрейнер и Мэгоун, 1949; Шрейнер, Линдслей и Мэгоун, 1949; Линдслей, 1952) приводит к спастичности или децеребрационной ригидности (Шеррингтон, 1898; Уард, 1947), в то время как разрушение облегчающих областей приводит к общей атонии (Келлер, 1945). Таким образом, физиологическая роль нисходящих активирующих и тормозящих влияний состоит в создании фона двигательной активности. Наличие такой функции у соответствующих областей предполагает наличие источников афферентной импульсации, поддерживающей их функциональный уровень. Действительно, в условиях хотя бы частичной деафферентации уровень возбудимости нейронов резко снижается (Икклс и Макинтайр, 1953).

Как известно, почти вся афферентная импульсация поступает в мозговой ствол. Сюда приходят импульсы соматической чувствительности (Фрэнч, Верцеано и Мэгоун, 1953; Роже, Росси и Цирондоли, 1956 и др.) от внутренних органов (Амассян, 1952), лабиринтов, спонтанная активность которых подробно изучена (Ловенштейн и Санд, 1940, 1941; Эдриан, 1943; Гернандт и Тулин, 1952 и др.). Установлено, что трехнейронные пути различных видов чувствительности отдают коллатерали, возбуждающие активирующие зоны мозгового ствола (Старцл, Тейлор и Мэгоун, 1951; Фрэнч, Верцеано и Мэгоун, 1953 и др.).

В массе короткоаксонных клеток ретикулярной формации имеет место значительная конвергенция разного рода афферентной импульсации (Амассян, 1952; Амассян, Девито, 1954; Моллика, Шейбел и Шейбел, 1954; Шейбел, Шейбел, Моллика и Моруцци, 1955), которая является причиной довольно высокочастотных разрядов в них. Аналогичное явление наблюдается и во вставочных нейронах спинного мозга (Фрэнк и Фуортс, 1956), проприоспинальная система которого является аналогом ретикулярной формации мозгового ствола (Ллойд, 1941).

В противоположность облегчающим зонам для тормозящих областей неизвестны источники прямой афферентной импульсации. Тормозящие области медиальной ретикулярной формации моста и продолговатого мозга получают импульсацию от более рострально расположенных отделов — тормозящих корковых полей (Маккаллох, Грэф и Мэгоун, 1946), некоторых отделов мозжечка (Снайдер, Маккаллох и Мэгоун, 1949; Бродэл и Торвик, 1954; Готье, Моллика и Моруцци, 1956). В свою очередь эти области отвечают изменениям электрической активности на обычное афферентное раздражение (Гельхорн, 1947).

Эти соотношения показывают, что бульбарные (наиболее мощные по эффекту) тормозящие области не имеют самостоятельного функционального значения. Поэтому локальное разрушение ростральных тормозящих областей (Хайнс, 1936; Снайдер и Вулсей, 1941

Линдслей и др., 1949) или нарушение связи с ними при перерезке мозга типа децеребрации (Шеррингтон, 1898) приводит к явному преобладанию нисходящих активирующих влияний, что выражается в спастичности или децеребрационной ригидности. При этом электрическая активность каудальных тормозящих зон резко ослабевает, чего не происходит с облегчающими (Уард, 1947).

Таковы анатомо-физиологические различия в функциях облегчающих и тормозящих областей мозгового ствола.

Вряд ли можно себе представить, что облегчающие зоны мозгового ствола, простирающиеся от продолговатого мозга до гипоталамуса и проходящие через филогенетически и функционально различные отделы мозга, составляют нечто однородное. Эта неоднородность находит свое выражение в неодинаковом влиянии даже близко расположенных точек мозгового ствола на моторную активность. Примером этому может служить хотя бы изучение облегчающих влияний в отношении коленного рефлекса и движений, вызванных раздражением моторной коры.

Подробное описание этого вопроса можно найти в работе Пикок и Хоудс (1951). Первые данные в этом направлении были получены Мэрфи и Гельхорном (1945). Раздражение гипоталамуса в их опытах вызывало усиление флексии задней конечности при раздражении коры. Объясняя механизм этого явления, авторы считают, что влияние раздражения гипоталамуса ориентировано на моторную кору. Повышение возбудимости корковой моторной зоны выражается в усилении коркового двигательного ответа. Последующие наблюдения заставили выступить против такой трактовки (Райнз и Мэгоун, 1946; Остин и Джаспер, 1950). Возражения основывались, например, на том, что раздражение, облегчающее моторную корковую реакцию, может давать тот же эффект и после декортикации, когда сами движения вызываются раздражением бульбарных пирамид. При одновременной регистрации эффекта раздражения моторной коры и коленного рефлекса (Пикок и Хоудс, 1951) оказалось, что в промежуточном мозгу имеются зоны, раздражение которых избирательно облегчает кортикальный ответ, не влияя на коленный рефлекс. На этом основании был сделан вывод о существовании кортикально ориентированной системы, облегчающей корковые движения. Эти данные дают возможность думать о нескольких подразделениях облегчающей системы мозгового ствола (рис. 3).

Не только корковые моторные реакции, но и рефлекторные реакции могут по-разному изменяться (Гернандт и Тулин, 1955; Клейнтъенс, Коицуми и Брукс, 1955; Линдблом и Оттоссон, 1956). Определенной зависимости в этом вопросе пока не выявлено, хотя и считается, что, например, облегчающие зоны покрышки моста имеют большее отношение к фазическим, а вестибулярный комплекс — к тоническим двигательным реакциям (Бах и Мэгоун, 1947). Поэтому при разрушении вестибулярных ядер исчезают признаки децеребрационной ригидности (Фултон, Лиддел и Риоч, 1930), но не спастичности (Бах и Мэгоун, 1947).

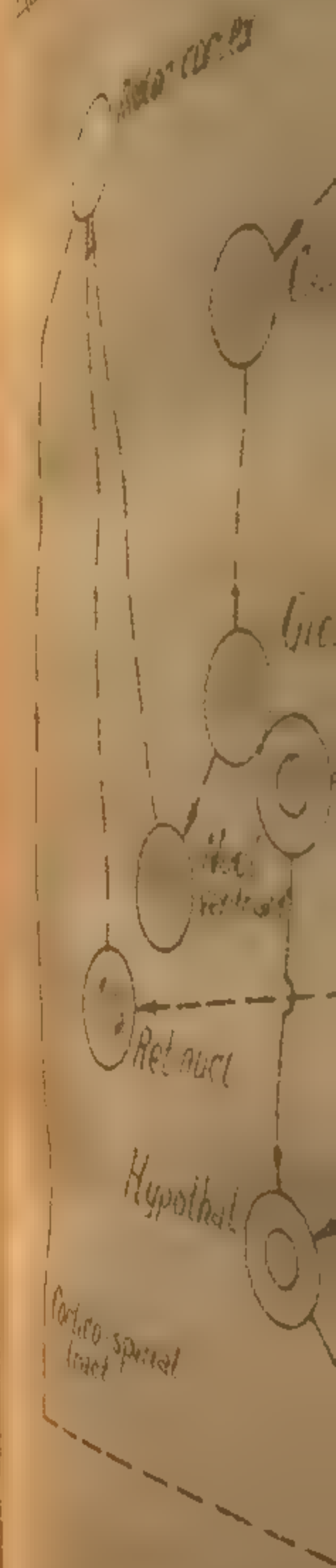


рис. 3. Связи некоторых отделов участвующих в осуществлении деятельности органов исполнительной власти.

Вся многообразная и разнохарактерная импульсация, вызывающая облегчение, проводится в спинной мозг по путям, лежащим

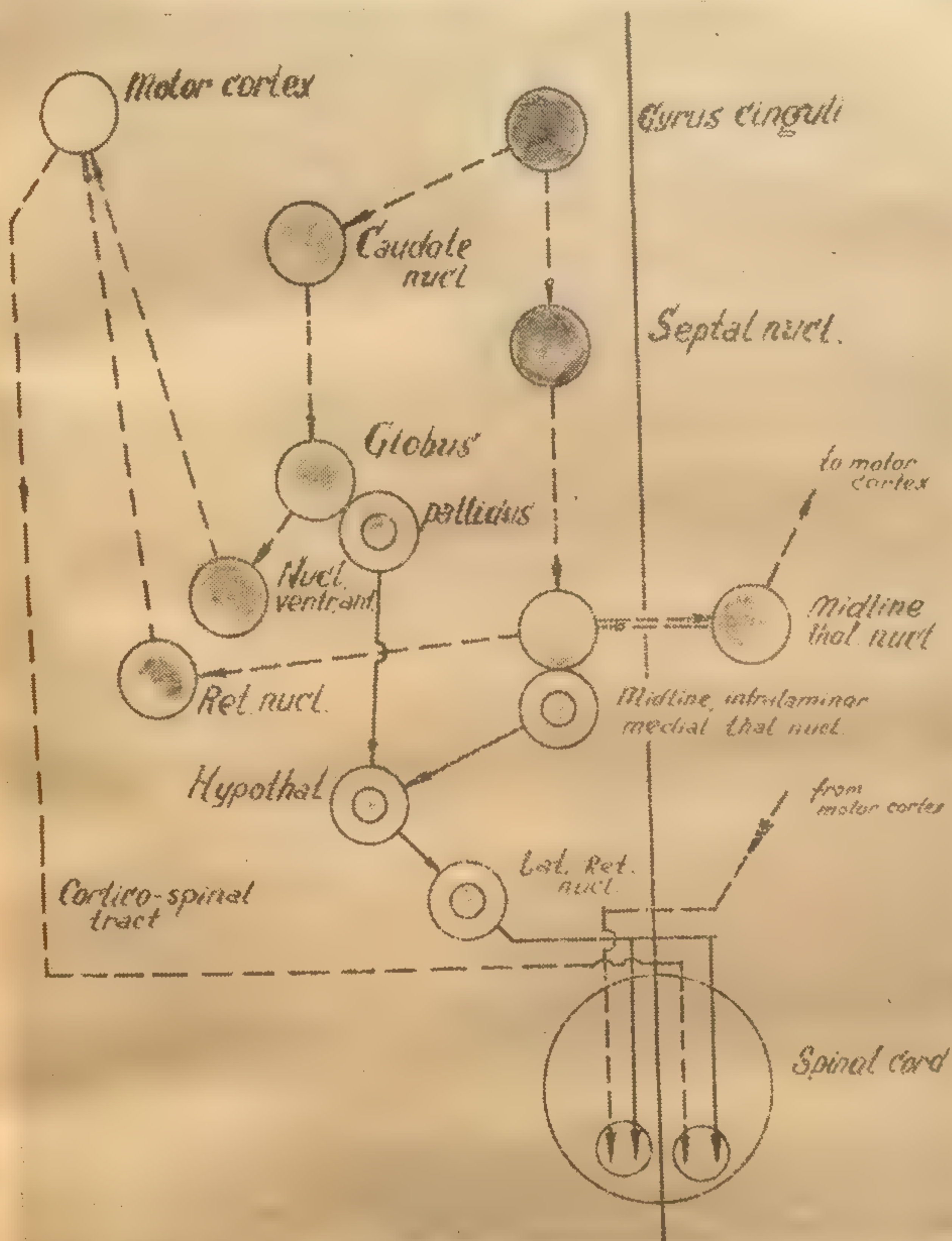


Рис. 3. Связи некоторых отделов коры головного мозга и мозгового ствола, участвующих в облегчении моторных реакций спинного мозга.

Заштрихованные кружки — система, облегчающая движения, вызванные раздражением моторной коры. Кружки с точками — система, облегчающая спинномозговые рефлексы (по Пикок и Хоудс, 1951).

в вентролатеральных канатиках его белого вещества. Эти пути имеют довольно диффузное распространение по белому веществу и совершают два перекреста — в мозговом стволе и в спинном мозгу (Нимер и Мэгоун, 1947). Отсюда случаи успешного при-

менения частичной хордотомии у человека для лечения спастических состояний (Холмс, 1946; Бэси, 1938; Маккарти, 1954).

Широко простираясь на различные участки мозгового ствола, зоны, облегчающие моторные реакции, могут осуществлять и другие физиологически важные реакции. Известно, что некоторые отделы мозгового ствола способны оказывать активирующие влияния на вышележащие отделы головного мозга, в частности на кору (см. стр. 15). Это может выражаться в так называемой реакции пробуждения (см. стр. 18).

Высказывается предположение, что одни и те же участки мозгового ствола могут оказывать и нисходящее и восходящее активирующее влияние (Старцл, Тэйлор и Мэгоун, 1951; Мэгоун, 1954; Ринальди и Химвич, 1955; Хюглин, 1955).

Отмечается некоторая корреляция нисходящих активирующих влияний с вегетативными функциями. Так, при облегчении чаще наблюдается подъем кровяного давления, однако может быть и падение его (Бах, 1952; Александер, 1946).

ДАННЫЕ О ДЕЙСТВИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ЭФФЕКТЫ РАЗДРАЖЕНИЯ ОБЛЕГЧАЮЩИХ ЗОН МОЗГОВОГО СТВОЛА

Изучение действия фармакологических веществ на области ретикулярной формации, обладающие нисходящим активирующим влиянием, проведено в настоящее время еще очень недостаточно. Предпосылки для использования и выбора веществ, изучаемых в этом направлении, базируются на следующем.

I. Полисинаптичность в передаче возбуждения в нисходящем направлении.

II. Наличие адрено- и холинореактивных систем в составе облегчающих зон.

На основании первого соображения исследовался мианезин — вещество, избирательно угнетающее передачу возбуждения через вставочные нейроны на всех уровнях (Бергер, 1949; Хюд, Виклер и Ирвин, 1951; Хеннеман, Каплан и Унна, 1949; Каада, 1950; Тавернер, 1952; Райт, 1954). Сюда же следует отнести исследование гликетала (Бергер, 1949) и некоторых других веществ (Грубер, Краатц, Грубер и Копеланд, 1949).

Мианезин уменьшает или устраняет эффект раздражения облегчающих зон (Кинг и Унна, 1954), снимает проявления экспериментальной спастичности (Хеннеман и Шерер, 1949). Экспериментальные данные хорошо согласуются с клиническими наблюдениями, по которым применение мианезина оказалось эффективным при спастических состояниях и гиперкинезах (Бергер и Шварц, 1948; Хантер и Ватерфалл, 1948; Дикс, Флэмм, Колтера и Тобин, 1955).

На основании второго соображения исследовалось действие адренергических и холинергических веществ. При изучении содержания симпатина в мозговом стволе оказалось, что его наибольшее

количество находится в областях расположения активирующих зон (Фогт, 1953, 1954). Дальнейшими экспериментами показано, что в мозговом стволе на уровне моста имеются избирательно чувствительные к адреналину элементы (Бонвалэ, Дель и Хибел, 1954; Дель, Бонвалэ, Хюглин, 1954; Бонвалэ, Хюглин и Дель, 1955, 1956; Ротбаллер, 1956), возбуждение которых адреналином может вызвать не только реакцию пробуждения, но и облегчение рефлексов (Дель, Бонвалэ и Хюглин, 1954).

Аминазин, обладающий, как известно, очень сильными адренолитическими свойствами, может оказывать свое центральное действие, блокируя эти чувствительные к адреналину системы. Такое мнение высказывается в отношении действия этого вещества на функцию восходящей активирующей системы (Хибел, Бонвалэ и Дель, 1954; Терциан, 1954). Аминазин в большей степени угнетает облегчающие зоны моста, нежели продолговатого мозга (см. стр. 92). Децеребрационная ригидность ослабляется аминазином (Деризио и Моги, 1954; Дасгупта, Макерджи и Вернер, 1954).

В какой мере эффект аминазина и его аналогов связан в данном случае с их адренолитическими свойствами, сказать трудно. В отношении других веществ с адренолитическими свойствами, например, из группы дибенамина, установлено, что их центральное действие не связано со способностью блокировать адренореактивные системы (Никерсон и Гудмэн, 1947).

Имеются прямые указания на то, что аминазин не устраняет симпатического возбуждения гипоталамуса и не уменьшает концентрации симпатина в нем (Хольцбауэр и Фогт, 1954). Действие аминазина на эффект раздражения мозгового ствола отличается от действия симпатолитина в этом случае (Лебедев, 1957). Таким образом, вопрос о способе действия аминазина на функцию облегчающих областей является далеким от разрешения.

Примененный в нейропсихиатрической клинике аминазин оказался эффективным при лечении спастических параличей различного происхождения и мышечной гипертонии больных паркинсонизмом (Басмаян и Сцатмари, 1954; Денхоф и Холден, 1955; Турнер, Берард, Турнер и Франко, 1956 и др.). Хорошо известно и используется противорвотное действие аминазина, зависящее главным образом от угнетающего действия этого вещества на пусковую зону рвотного центра, лежащую в ретикулярной формации продолговатого мозга (Главиано и Ванг, 1955). Это обстоятельство является одной из причин использования аминазина при вестибулярных расстройствах (Салерно, 1955).

О действии холинергических веществ на нисходящие облегчающие системы почти не имеется данных. Точка приложения действия холинергических веществ лежит ростральнее таковой адренергических (Ринальди и Химвич, 1955; Химвич и Ринальди, 1955). Кроме того, в отличие от веществ, влияющих на адренореактивные системы, эффекты холинергических средств, определяемые электрофизиологически, часто не совпадают с изменениями поведения эксперимен-

тальных животных (Брэдли, 1953; Виклер, 1952; Лонго, 1955, 1956; Ротбаллер, 1956). В случаях раздражения мозгового ствола скополамин блокирует облегчение рефлексов даже при неэффективности аминазина (см. стр. 91). Как и аминазин, холинолитики типа скополамина и др. находят терапевтическое применение в случаях мышечных гипертоний центрального происхождения (Ринальди и Химвич, 1955; Демаар, 1956) и как противорвотные средства (Исаакс, 1956).

Physiological and Pharmacological Characteristics of Descending Facilitating Effects of Reticular Formation of the Brain

V. P. L e b e d e v

In the review of Soviet and foreign literature for the past 8—10 years data are presented concerning morphology and physiology of descending activating system. Possible mechanisms of segmentary and bulbar and suprabulbar facilitation are discussed in connection with transmission in the reflex arc.

The action of some drugs (neuroplegic, cholinergic and adrenergic) is discussed from this point of view.

НИСХОДЯЩИЕ
ЭКСТРАПИРАМ
ФАРМАКОЛО

Э.

Двигательный акт человека
вне функционирования и в
центральной нервной систе
Высокодифференцированна
приобретенные реакции,
осуществляется вследствие
нальных) путей. В проти
более древняя экстрапирам
которой контролируются
осуществление комплекса д
цию и ориентировку тела
последним данным, в резу
ных по своему значению
и другая системы топо
Проблема центрально
жены около ста лет
И. М. Сеченовым, продол
вор мало изученных во
стема. Частным случаем
можение двигательных
условиях при раздраж
Учитывая физиологич
к вопросам большой
в настоящем обзоре с
логические данные, ка
ной системы.
Еще в 1863 г. И. М.
... аягушки

НИСХОДЯЩИЕ ТОРМОЗЯЩИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ

Э. Б. Арушанян

Двигательный акт человека и животных осуществляется вследствие функционирования и взаимодействия двух эфферентных систем центральной нервной системы — пирамидной и экстрапирамидной. Высокодифференцированная пирамидная моторика — индивидуально приобретенные реакции, двигательные условные рефлексы — осуществляется вследствие активации пирамидных (кортико-спинальных) путей. В противовес ей примитивная, филогенетически более древняя экстрапирамидная регуляция движений, посредством которой контролируются тонические рефлексы, обеспечивающие осуществление комплекса движений, сопровождающих речь, локомоцию и ориентировку тела в пространстве, складывается, согласно последним данным, в результате взаимодействия двух противоположных по своему значению систем: облегчающей и тормозящей. И та и другая системы топографически существуют отдельно.

Проблема центрального торможения, основы которой были заложены около ста лет назад гениальным русским физиологом И. М. Сеченовым, продолжает оставаться одним из узловых и до сих пор мало изученных вопросов физиологии центральной нервной системы. Частным случаем центрального торможения является торможение двигательных реакций, возникающее в экспериментальных условиях при раздражении различных отделов головного мозга.

Учитывая большой интерес, проявляемый в последнее время к вопросам физиологии и фармакологии ретикулярной формации, в настоящем обзоре собраны основные физиологические и фармакологические данные, касающиеся тормозящего отдела экстрапирамидной системы.

Еще в 1863 г. И. М. Сеченов, наблюдая угнетение двигательных реакций лягушки при раздражении межучного мозга солью, высказал мысль, что подобный эффект является результатом раздра-

жения особых задерживающих центров, заложенных в головном мозгу животного. Впоследствии эта гипотеза Сеченова была остав-

лена и только в последние 10—15 лет она нашла свое дальнейшее развитие в целой серии работ.

Согласно этим данным, в головном мозгу на различных уровнях, начиная от коры больших полушарий и кончая продолговатым мозгом, существуют топографически обособленные зоны и пути, являющиеся частью экстрапирамидной системы, раздражение которых неизменно сопровождается однозначной реакцией — угнетением позного тонуса и спинальных рефлексов

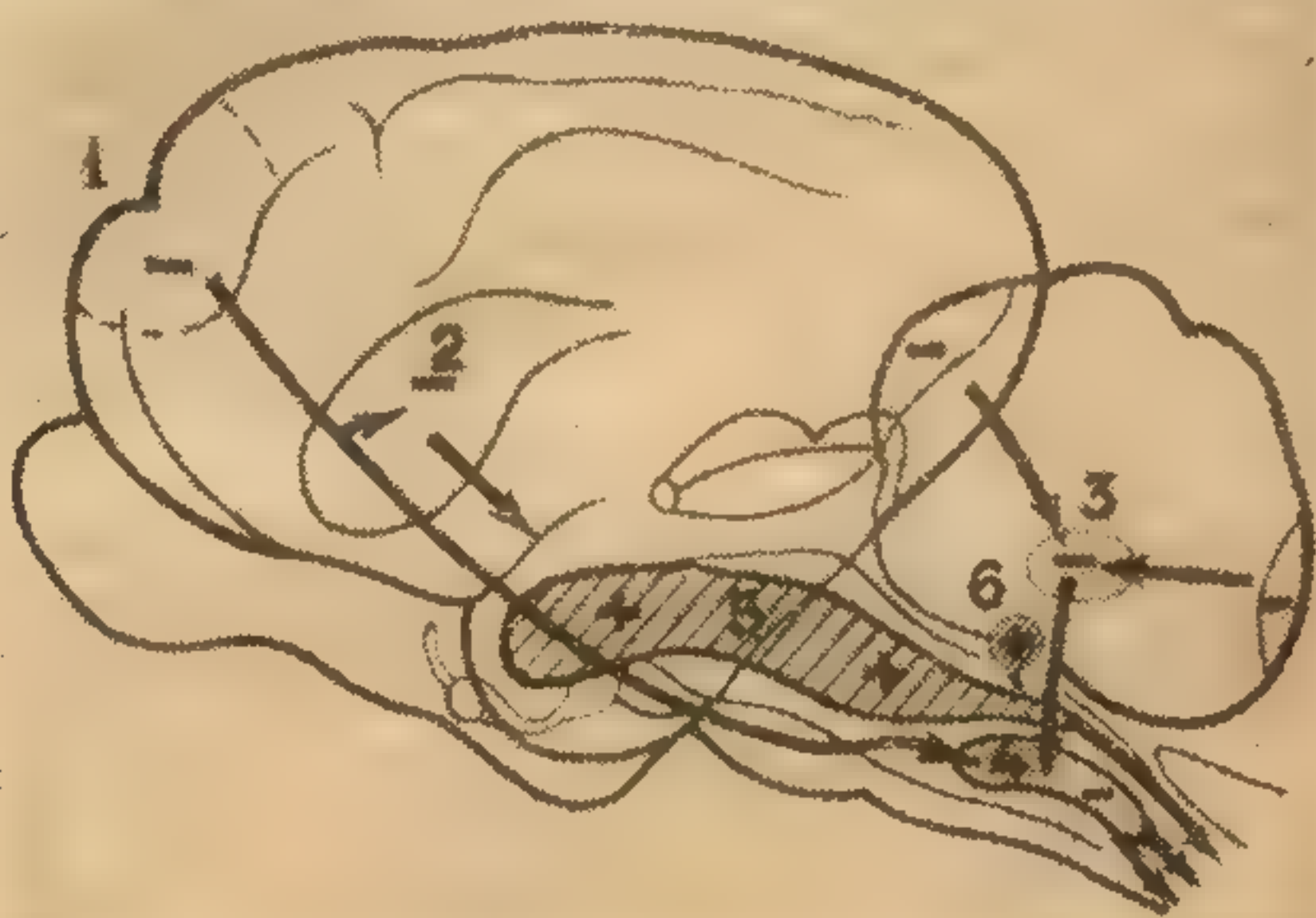


Рис. 1. Схема тормозящих (—) и облегчающих (+) отделов мозга и их путей.

Тормозящие пути: 1 — кортико-бульбарный; 2 — каудато-спинальный; 3 —ocerebellоретикуло-спинальный; 4 — ретикуло-спинальный. Облегчающие пути: 5 — ретикуло-спинальный; 6 — вестибуло-спинальный (по Линдслей, Шрейнер и Мэгоун, 1949).

посредством нисходящих ретикуло-спинальных путей (рис. 1). Ниже рассматриваются источники нисходящих тормозных влияний.

КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

Вскоре после опубликования первых работ Сеченова (1863, 1864) по центральному торможению Симонов (1866), а позднее Бубнов и Гейденгайн (1884) описали торможение спинномозговых рефлексов у собак при раздражении коры больших полушарий электрическим током. Тоуэр (1936) в опытах на кошках показала, что подобный тормозной эффект обусловлен активацией особых корковых полей (она описала три таких зоны), связанных с экстрапирамидной системой.

Согласно данным Зимкина (1946, 1947), удаление переднего мозга, равно как и его раздражение, приводит в действие какие-то механизмы, расположенные между передним и спинным мозгом, в результате чего расстраивается функциональная структура рефлекса.

Было показано, что раздражение переднего мозга (Адамович, 1947), моторной (Черкес, 1952; Окс, 1955) или премоторной зоны коры (Риоч и Розенблюм, 1935) сопровождается торможением флексорной и экстензорной реакций.

Хайнс (1936, 1937) на основании угнетения рефлексорных движений у обезьян при раздражении отдельных участков премоторной зоны коры и появления спастичности после их удаления высказала

предположение о существовании в коре больших полушарий ограниченных зон, обладающих строго специфической тормозной функцией. Позднее Дюссе де Баренн и Маккалloch (1938, 1939, 1941) описали область в премоторной коре макака, раздражение которой ведет к угнетению движений, возникающих при возбуждении моторного поля. Эта зона условно была обозначена ими как поле 4S, производящее угнетение.

В течение нескольких лет был открыт еще ряд угнетающих зон (поля 2, 8, 19, 24) в коре больших полушарий макаки (Дюссе де Баренн, Гэрол и Маккалloch, 1941), шимпанзе (Бейли, Гэрол и Маккалloch, 1941), а также человека (Гэрол и Бэси, 1944). Нечто похожее на угнетающие поля описано Гэролом (1942) и Гедеванишвили (1943) в коре больших полушарий кошек.

Угнетающие области коры в физиологических условиях возбуждаются афферентными импульсами с различных рецепторных систем параллельно с сензо-моторной зоной, причем тем больше, чем сильнее афферентное раздражение. Это ограничивает возбуждение моторных зон коры (homeostasis, по Гельхорну, 1947). В частности, возбуждение угнетающих зон мозга кошки уменьшает влияние афферентных импульсов (висцеральных и соматических) на соответствующие кортикальные проекционные зоны (Баркер и Гельхорн, 1947).

Особый интерес у физиологов вызывает одна из вышеперечисленных зон — поле 24, расположенное на медиальной поверхности гемисферы. Эта область («висцеральная кора») является, с одной стороны, высшим вегетативным эффекторным центром — при ее активации возникают самые различные автономные реакции (Смит, 1945; Кремер, 1947), с другой стороны, сильным угнетающим полем, раздражение которого резко тормозит всякие двигательные реакции (Маккалloch, 1944; Уард, 1948; Уард и Ликвайр, 1950). Вместе с тем следует указать на данные некоторых авторов (Уард, 1952 и др.), свидетельствующие о неоднородности данного угнетающего поля: в нем без определенной последовательности наблюдается чередование тормозящих и облегчающих точек, с преобладанием первых.

Опубликованные в последнее время факты Хюртеса и других (1953), полученные в опытах на обезьянах, и Форстера и Хюртеса (1955), полученные в опытах на людях, говорят о существовании еще одной угнетающей зоны в районе верхней височной извилины — поле 42S — также представляющей собой скопление «тормозящих точек».

Для функциональной характеристики угнетающих полей служат два критерия: торможение моторных реакций и угнетение спонтанной электрической активности коры.

По первоначальным представлениям Дюссе де Баренна и Маккалloча угнетение двигательного ответа при раздражении вышеуказанных полей имеет скрытый период около 4 минут, длится от 3 до 30 минут, сопровождается ослаблением мышечного тонуса и быстрой задержкой двигательного последствия (последние два явления появляются и исчезают в течение 1—2 секунд). При этом предпола-

галось, что влияния тормозящих полей на движения осуществляются в результате угнетения ими деятельности моторных зон коры боль-

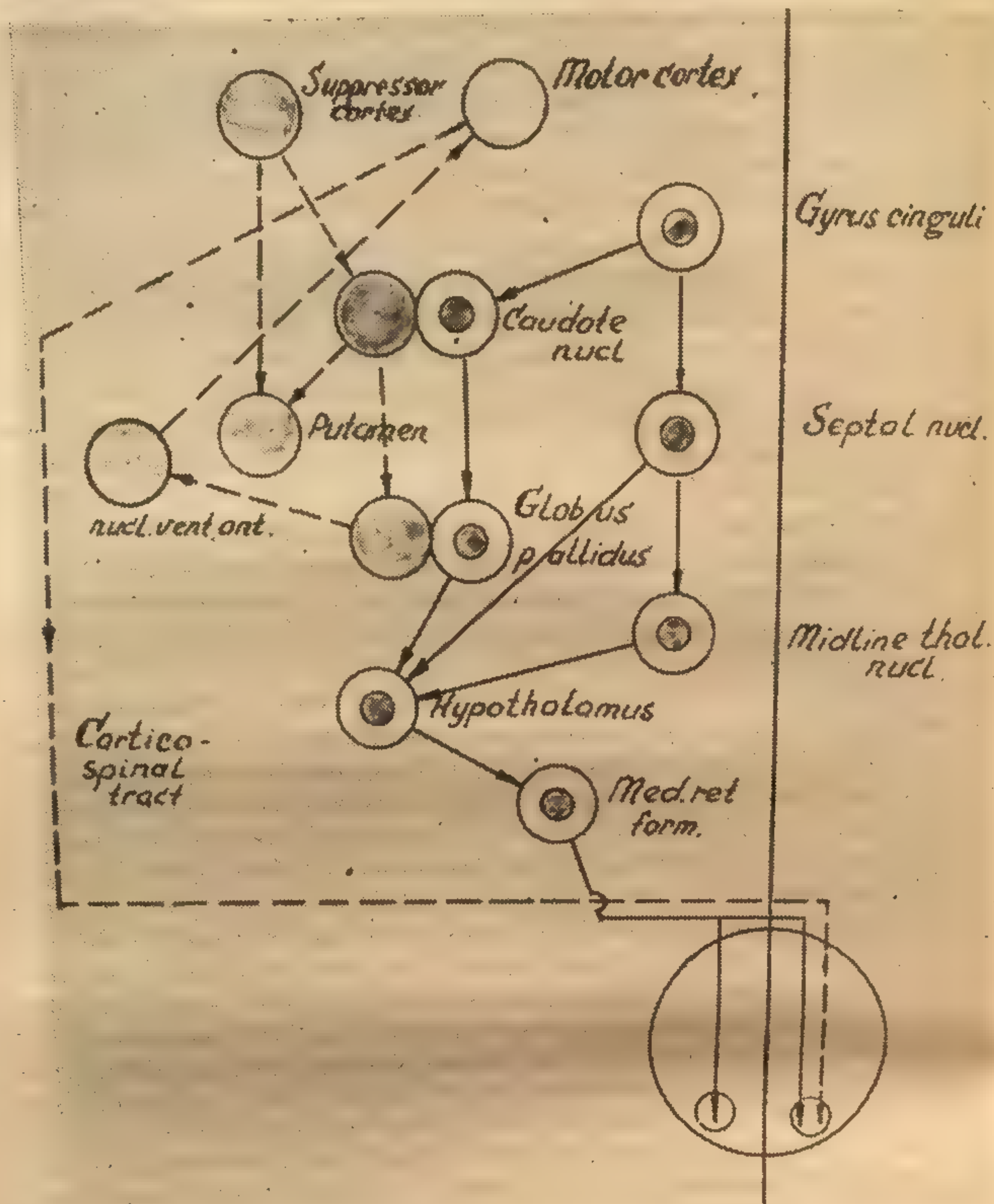


Рис. 2. Связи кортикальных полей и подкорковых ганглиев, участвующих в торможении пирамидных и сегментарных двигательных реакций.

Пунктир — унилатеральное торможение; сплошная линия — билатеральное; заштрихованные кружки — система, тормозящая кортикальные двигательные реакции; кружки с точками — система, тормозящая спинномозговые рефлексы (по Хоудс, Пикок и Хесс, 1951).

ших полушарий. Подавление электрической активности коры проявляется в виде волны депрессии спонтанной электрической активности корковых клеток, распространяющейся из угнетающей зоны.

Дюссе де Баренн и Маккалloch (1938, 1944), используя разработанный ими метод стрихнинной нейронографии (стрихнин, действуя на нейрон, вызывает в нем вспышку токов действия, распространяющихся по всей длине его аксона, что позволяет электрофизиологически проследить весь путь импульсации), обнаружили, что эффект с угнетающего поля на моторное передается посредством сложных переключений в ряде подкорковых образований. Ведущая роль при этом принадлежит хвостатому ядру и передне-медиальным таламическим ядрам.

Одно из основных свойств поля 4S — торможение движений с большим латентным периодом — не было подтверждено более поздними исследованиями. Оказалось, что двигательный акт тормозится через 1—2 секунды после начала раздражения.

Изучение с помощью стрихнинной нейронографии поля 24 (Маккалloch, 1948) и поля 4S (Маккалloch, Грэфи Мэгоун, 1949) показало связь данных угнетающих зон экстрапирамидной системы непосредственно с медиальными ретикулярными ядрами продолговатого мозга. Указанный факт отчасти объясняет быстрое развитие тормозной реакции при раздражении угнетающих зон и дает иное представление о механизме торможения движений.

Между тем одновременная связь угнетающих корковых полей с подкорковыми узлами, с одной стороны, и продолговатым мозгом, с другой, несомненна. Возможно, прав Маккалloch (1944), полагавший, что угнетение спонтанной электрической активности коры при раздражении указанных образований осуществляется через систему подкорковых ядер, а двигательного ответа — через ретикулярную формацию продолговатого мозга (рис. 2).

Представляют ли угнетение спонтанной электрической активности коры при раздражении тормозящих зон и «распространяющаяся депрессия» Лео один и тот же феномен — интересный, но мало изученный вопрос (Лео, 1944; Маккалloch, 1949; Слоан и Джаспер, 1950; Эссиг и Маршалл, 1950).

ПОДКОРКОВЫЕ УЗЛЫ

Факты о задерживающей функции базальных ганглиев были известны давно: еще в 1876 г. Данилевский, раздражая током полосатое тело собаки, наблюдал угнетение спинальных рефлексов.

Закономерное торможение двигательных реакций, возникающее при раздражении определенных зон скорлупы и хвостатого ядра, отмечается целым рядом авторов (Черкес, 1954; Меттлер и др., 1939; Пикок и др., 1951; Фриман и Красно, 1940; Гендли и Хоудс, 1953; Пикок, 1954). Торможение билатеральное и лучше выражено при низких частотах раздражения. Лиддел и Филлипс (1946) наблюдали появление спастичности у кошек при разрушении скорлупы. В какой-то степени тормозной функцией, очевидно, обладает и миндалина (Каада, 1951).

Связи подкорковых ганглиев сложны и выяснены еще недостаточно. Угнетающие поля коры сообщаются с соответствующими

областями узлов либо прямо, либо через зрительный бугор. Основная масса корковых импульсов поступает в полосатое тело, аксоны крупных клеток которого оканчиваются в бледном шаре. Последний посредством большого числа эфферентных волокон связан с основными образованиями экстрапирамидной системы — телом Люиса, красным ядром, черным веществом среднего мозга, а также с ядрами Даркшевича, Дейтерса и Бехтерева. Возможна и непосредственная связь хвостатого ядра с бульбарной ретикулярной формацией (Кеннанд, 1944).

Наличие тормозящих зон в подкорковых узлах подтверждается возможностью экспериментального моделирования различных гиперкинезов (Уард, Маккалloch и Мэгоун, 1948; Петерсон и др., 1949). Наблюдающиеся в неврологической клинике гиперкинезы при поражении полосатого тела, вероятно, обусловлены освобожденной деятельностью облегчающих образований экстрапирамидной системы.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ И СРЕДНИЙ МОЗГ

Граштыян, Лишшак и Сабо (1955) при электрическом раздражении некоторых передних и медиальных ядер зрительного бугра наблюдали отчетливое угнетение двигательных реакций, сопровождающееся появлением в коре синхронизованной активности. Стимуляция зрительных бугров понижает возбудимость моторной коры (Дерябин, 1946; Чоу-Лу Ли, 1956). Наличие в таламусе образований, обуславливающих исключительно тормозной акт (очевидно, через стрио-паллидарную систему), подтверждается и другими исследователями (Остин и Джаспер, 1950; Гранит и Каада, 1952; Остин, 1952).

Гипоталамус, центр вегетативных и поведенческих реакций, филогенетически самая древняя часть промежуточного мозга, в функциональном отношении делится на два отдела: раздражение передне-вентральной зоны ведет к угнетению движений и появлению сонливости и синхронизованной активности в коре больших полушарий (Морисон и Риоч, 1937; Мэрфи и Гельхорн, 1945; Граштыян и др., 1953; Граштыян, Лишшак и Сабо, 1954; Глур, 1954; Гельхорн и др., 1956), раздражение задней, наоборот, — к повышению общей активности, агрессивным реакциям (Гесс и Аккерт, 1955). Есть основания полагать, что передний гипоталамус связан прямо с медиальной ретикулярной формацией продолговатого мозга (Томсон и Бах, 1950).

Явления, возникающие при децеребрации, безусловно, свидетельствуют о наличии в среднем мозгу тормозящих образований.

МОЗЖЕЧОК

В 1898 г. Шеррингтон описал угнетение экстензорного тонуса децеребрированных животных при раздражении передней дольки мозжечка. Позднее другие авторы (Нимс и Налсэн, 1947; Снайдер и др., 1947; Налсэн и др., 1948; Снайдер и др., 1949; Чемберс и

Спраг, 1951; Снайдер, 1952) показали, что раздражение передней и пирамидной долек тормозит движения, вызванные активацией моторной зоны коры больших полушарий, ■ также спинальные рефлексы; удаление этих участков ведет к спастичности. Снайдер с сотрудниками убедительно доказал медиацию тормозящих влияний определенных зон коры мозжечка через ядра покрышки, откуда импульсы направляются ■ бульбарную ретикулярную формацию.

СТВОЛ МОЗГА

Толчком к изучению тормозящих ■ облегчающих систем, как отдельно топографически существующих образований центральной нервной системы, послужила работа Мэгоуна (1944) о наличии в ретикулярной формации стволовой части мозга особых тормозящих и облегчающих зон. Данные Мэгоуна были в дальнейшем подробно изучены и хорошо аргументированы ■ целой серии работ (Мэгоун и Райнз, 1946; Райнз, Мэгоун и Вайндл, 1946; Зимкин и Медведев, 1947; Кабанов, 1947; Спраг и др., 1948; Линдслей, Шрейнер ■ Мэгоун, 1949; Бах, 1950; Черкес, 1951; Линдслей, 1952). На основании этих исследований ■ каудальном отделе ретикулярной формации ствола была выделена особая зона — медиальное ядро. На клетках данного поля ввиду его особенного положения на месте скрещения различных путей конвергируют импульсы из краниальных отделов головного мозга, мозжечка и коллатералей «восходящей активирующей системы» (Шейбел, Шейбел, Моллика и Моруцци, 1955; Моруцци, 1954; Баумгартен, Моллика и Моруцци, 1954).

Электрическое раздражение ретикулярной формации мозгового ствола вызывает угнетение всех рефлекторных реакций спинного мозга и даже условных рефлексов (Грашмян, Лишшак и Кекеси, 1956). При целостности вышележащих структур эта система является общим конечным путем, воспринимающим «угнетающие» влияния от корковых, подкорковых и мозжечковых систем и передающим их к спинному мозгу по ретикуло-спинальному пути (Нимер и Мэгоун, 1947; Уард, 1947).

Относительно способа осуществления надсегментарного торможения рефлекторных реакций известно немного. Имеющиеся ■ литературе теории различных видов центрального торможения в значительной степени гипотетичны. Для удобства обсуждения этого вопроса ниже последовательно рассматриваются явления, происходящие при торможении в конечном пути рефлекторной дуги — мотонейроне, характер и способ передачи тормозящего влияния, ориентированность тормозящего влияния.

Торможение мотонейронов может являться следствием возбуждения специфических (тормозящих) синапсов (Воронцов, 1952) или вставочных нейронов, производящих только тормозной эф-

фект. Установлено, что тормозящей функцией обладают нейроны, участвующие в торможении моносинаптического рефлекса при

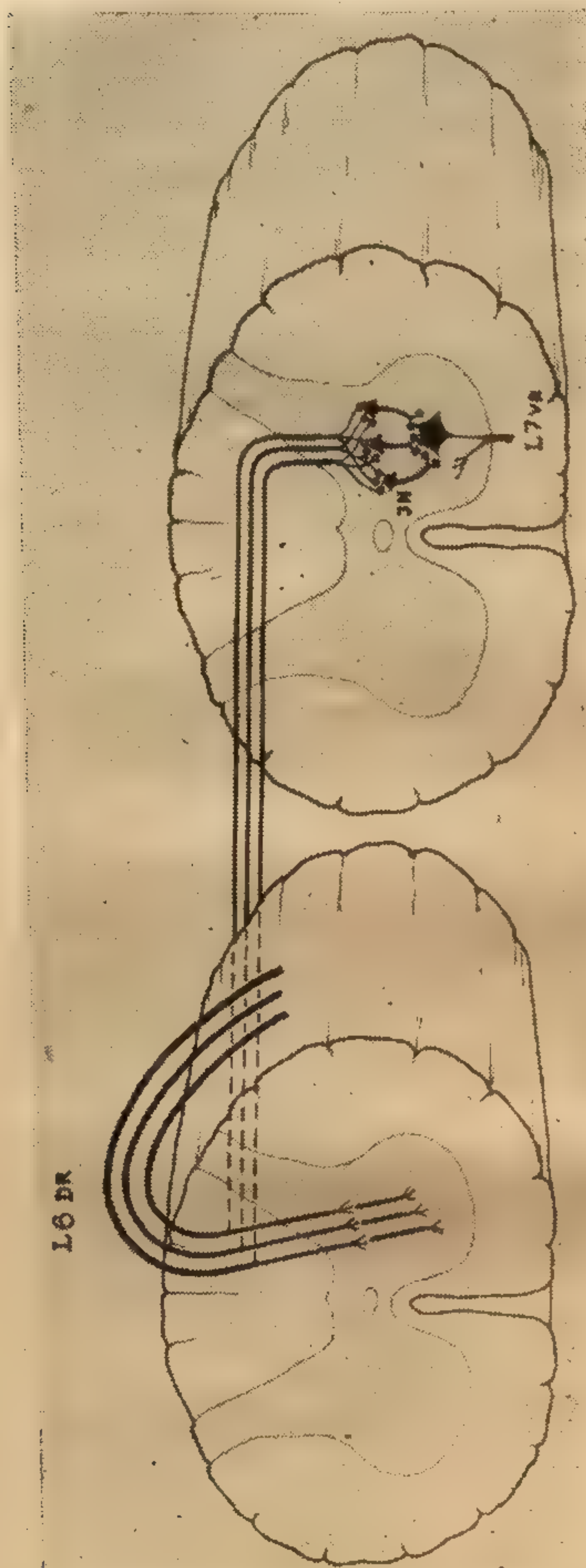


Рис. 3. Схема реципрокного торможения моносинаптического рефлекса.

Между коллатеральными аксонами задних корешков (L6DR) и мотонейронами передних рогов (L7VR) расположены короткоаксонные вставочные нейроны (IN), оказывающие тормозящее влияние (по Икклз, Фэтт и Ландгрэн, 1956).

раздражении афферентных мышечных волокон (Икклз, Фэтт, Ландгрэн и Винсбери, 1954; Икклз, Фэтт и Ландгрэн, 1956) (рис. 3). Такими же свойствами обладают описанные Ллойдом (1941) короткоаксонные нейроны бульбоспинальной коррелятивной системы (рис. 4) и описанные Рэншоу (1941, 1946) небольшие вставочные клетки между возвратными коллатеральными аксона одного мотонейрона и телами соседних мотонейронов, получившие название «клеток Рэншоу» (рис. 5). Специфическое тормозящее действие «клеток Рэншоу» было подробно изучено Икклзом и его сотрудниками (Икклз, Фэтт и Кокетсу, 1954; Икклз, 1955 и др.).

При торможении, как и при возбуждении, в мотонейронах возникает локальный потенциал. Тормозной постсинаптический потенциал (IPSP) имеет латентный период в 1,7 мсек, острую фазу нарастания и пологую фазу спадения; время его развития соответствует возбуждающему постсинаптическому потенциалу (EPSP), но знак обратный. Анелектротонические фокусы препят-

ствуют распространению (пространственной суммации) локальных постсинаптических потенциалов возбуждения, изменяют критиче-

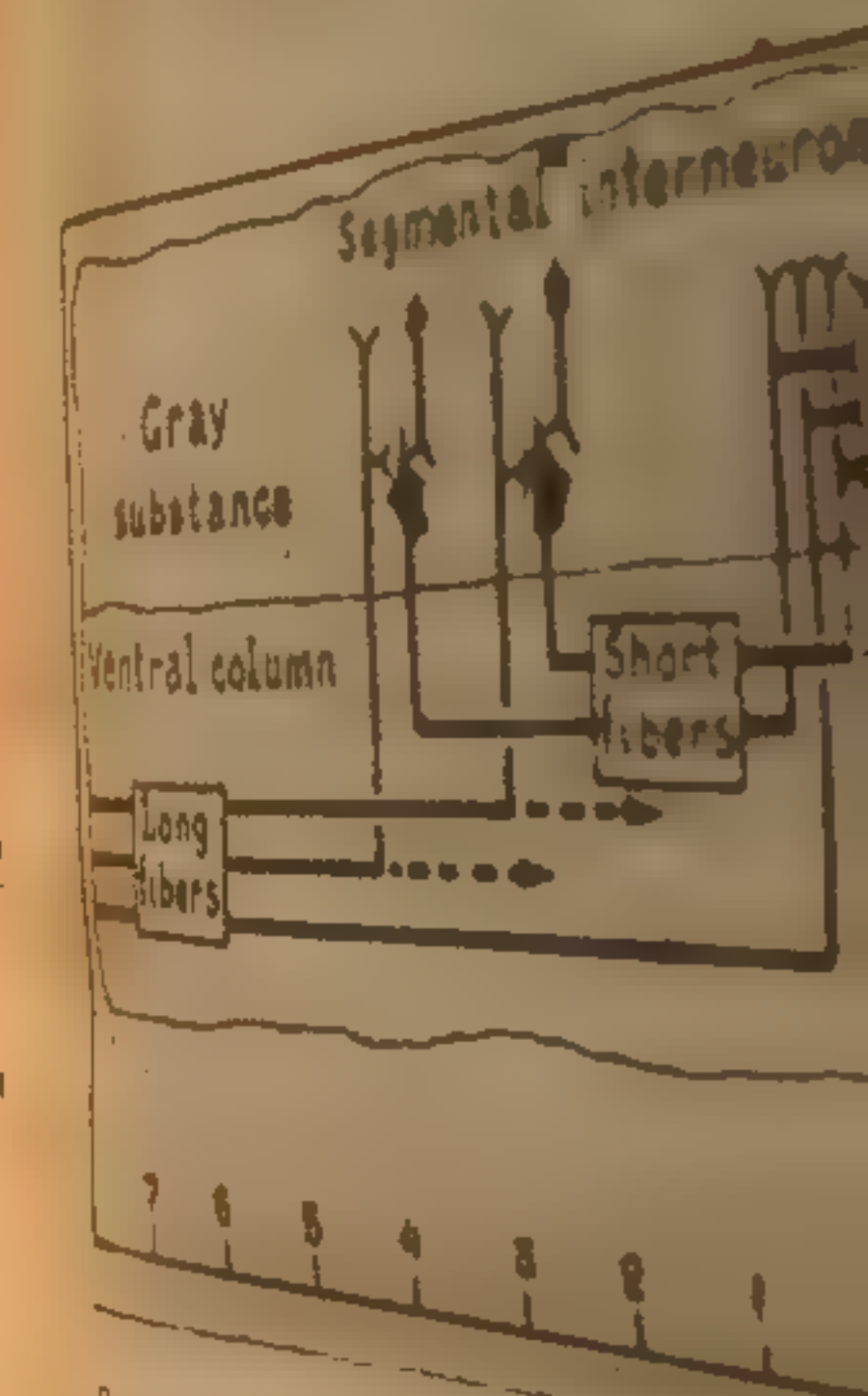


Рис. 4. Схема бульбо-спинальной реляционной системы.

Длинные волокна (Long fibers) от мотонейронов (M.N.) или от клеток ретикулярной формации (R.) и ядра вестибулярной (V. п.) достигают мотонейронов (M.N.) одновременно дают ответвления к мотонейронам (M.N.) и к ядрам ретикулярной формации (R.). На мотонейронах заканчиваются так называемые вставочные нейроны (Segmental interneurons), связанные с первичными мотонейронами задних рогов (C. D. R.) (по Ллойд, 1941).

Таким образом, в результате возникает состояние невозбудимости. Следовательно, передача тормозного сигнала происходит.

Отсюда возникает вопрос о передаче тормозного сигнала. Предполагают наличие тормозящих синапсов или нейронов. При этом считается, что они отличаются

Въспомогательная



Рис. 4. Схема бытбю-ом

Длинные волокна (Long fibers) клеток (Fur.) или от формин (R.) (V. п.) достигают одновременно надпочечников и ядра вент. рогов. Моторная нервная деятельность которых дает ответную реакцию (Short (SS.)) на короткостимуляционные (Short fibers) раздражения. Как следствие в спинном мозге возникают электрические потенциалы (Spinal pools), связанные с нервными окончаниями и передающие импульсы к периферическим нервам.

Длинные волокна (Long fibers) клеток (Fur.) или от формин (R.) (V. п.) достигают одновременно надпочечников и ядра вент. рогов. Моторная нервная деятельность которых дает ответную реакцию (Short (SS.)) на короткостимуляционные (Short fibers) раздражения. Как следствие в спинном мозге возникают электрические потенциалы (Spinal pools), связанные с нервными окончаниями и передающие импульсы к периферическим нервам.

Таким образом, возникает состояние, тер тормовещин. Следствием. Передача возн. тормолагат тормоизнот нейронном. При з пидально не отлр

скую величину локального ответа. Прямые наблюдения (Араки и Отани, 1955) показывают, что анэлектротоническое воздействие на мотонейрон затрудняет возникновение возбуждения в нем (микро-электроды для отведения и раздражения).

При IPSP сома нейрона гиперполяризована на 1—2 мв, изменена ионная проницаемость.

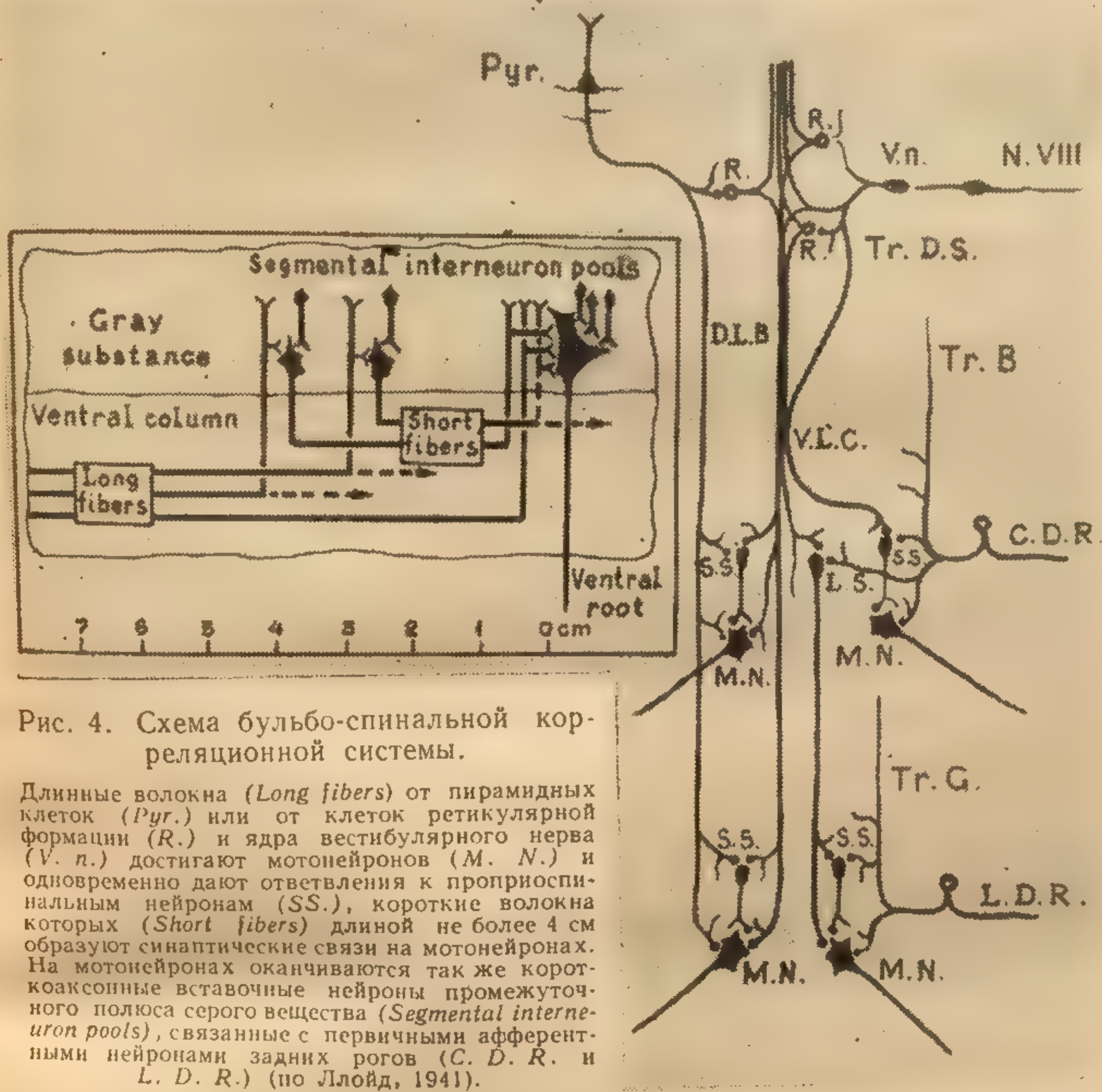


Рис. 4. Схема бульбо-спинальной кор-реляционной системы.

Длинные волокна (Long fibers) от пирамидных клеток (Pyr.) или от клеток ретикулярной формации (R.) и ядра вестибулярного нерва (V. n.) достигают мотонейронов (M. N.) и одновременно дают ответвления к проприоспинальным нейронам (S.S.), короткие волокна которых (Short fibers) длиной не более 4 см образуют синаптические связи на мотонейронах. На мотонейронах оканчиваются так же короткоаксонные вставочные нейроны промежуточного полюса серого вещества (Segmental interneuron pools), связанные с первичными афферентными нейронами задних рогов (C. D. R. и L. D. R.) (по Ллойд, 1941).

Таким образом, в результате тормозных влияний в мотонейроне возникает состояние невозбудимости по отношению к ортодромной импульсации. Следовательно, признается постсинаптический характер торможения.

Отсюда возникает вопрос о том, каким образом осуществляется передача тормозного влияния. Для решения его некоторые авторы предполагают наличие особой морфологической специфичности тормозящих синапсов или характера их контактирования с мотонейроном. При этом считается, что процесс торможения принципиально не отличается от возбуждения.

В ранних работах Беритов (1916) утверждал, что возбуждающий или угнетающий эффект зависит от характера конечных разветвлений нервных волокон, оканчивающихся на двигательных клетках. Маккаллох и др. (1952), исходя из гистологических данных Рамона-и-Кахаля, считают, что через тонкие короткие веточки, отходящие от аксонов вставочных нейронов у тела мотонейрона, происходит поляризация дендритов и прилежащих частей двигательной клетки. По Эдисен (1956), возбуждающие волокна оканчиваются на соме



Рис. 5. Схематическое изображение связей между мотонейроном и клеткой Рэншоу.

Коллатераль аксона мотонейрона контактирует с короткоаксонным вставочным нейроном мотонейрона.

тает Волкова (1951, 1954), это вещество является ацетилхолином. Флори и Макленнан (1955) выделили из мозговой ткани отличный от ацетилхолина «тормозящий фактор I», аппликация которого на спинной мозг тормозит коленный рефлекс.

Несмотря на то, что Фельдберг (1952) считает предположение о наличии двух видов медиаторов самым простым решением вопроса, дальнейшие поиски в этом направлении необходимы.

По данным Хоуланда с соавторами (1955) и Маккаллоха, Летвина, Питса и Деля (1952), возможно косвенное развитие торможения в результате распространения петель тока и поперечном направлении сегментов спинного мозга и блокирования импульсов до того, как они достигают мотонейронов. Брукс, Койцуми и Си-

мотонейрона, а тормозящие — на дендритах. В обоих случаях происходит деполяризация мембран, но вследствие большего сопротивления отростков мотонейрона — конечный эффект различен.

Эти данные предполагают наличие электрической природы передачи возбуждения с нейрона на нейрон в спинном мозгу. Однако в настоящее время ряд физиологов склоняется к мысли о гуморальной передаче как возбуждения, так и торможения (Икклз, 1953).

Наличие специфических тормозящих субстанций было постулировано еще в 1927 г. Самойловым и Киселевым. Волкова и Кибяков (1949) показали, что во время состояния торможения в спинном мозгу в перфузат выделяется вещество, способное воспроизводить тормозной эффект на другом препарате. Как счи-

бенс (1956) считают, что появление анодического тока вызывает гиперполяризацию дендритов мотонейрона, которая и обуславливает затруднение в возникновении возбуждения в самом мотонейроне.

Таким образом, в отличие от постсинаптической теории торможения, здесь предполагается, что торможение является не специфическим нервным процессом, а возникает лишь вследствие недопущения возбуждения к мотонейронам. Это так называемая пресинаптическая теория торможения. Причиной пресинаптического затруднения проведения являются электрические явления типа анэлектротона. В настоящее время трудно сказать, к какой группе явлений — пресинаптических или постсинаптических — следует отнести проявление надсегментарного торможения в отношении спинномозговых рефлексов. Имеются лишь косвенные данные. Отсутствие влияния надсегментарного торможения на антидромное возбуждение мотонейронов, на ортодромное облегчение антидромного разряда и посттетаническое потенцирование считаются показателями его постсинаптической природы (Брукс, Койцуми и Сибенс, 1956). Тормозящие области мозгового ствола осуществляют свое влияние не только на α -, но и на γ -мотонейроны передних рогов, что выражается, в частности, в более глубоком торможении сухожильных рефлексов и рефлексов растяжения (см. стр. 40).

Упомянутые факты свидетельствуют о том, что тормозящие экстрапирамидные пути от коры больших полушарий до мотонейронов спинного мозга — полисинаптические и включают в себя по нескольку вставочных нейронов. Очевидно, наиболее эффективными фармакологическими средствами, влияющими на эти образования, будут вещества, которые тем или иным способом действуют на вставочные нейроны.

В последнее время описано 4 различных по своей химической природе, но сходных по действию на центральную нервную систему группы веществ.

В 1946 г. Бергер и Бредли обнаружили сильное паралитическое действие на скелетную мускулатуру одного из производных глицеролового эфира — 3-фенилоксипропан-1,2-диола, получившего впоследствии название мианезина. В дальнейшем, учитывая теоретическую и практическую ценность мианезина, его фармакологические свойства были подробно изучены в целой серии работ (Бергер, 1949; Финкельман и Добин, 1949; Гаммон и Черчилл, 1949; Шерер и Геннеман, 1949; Геннеман, Каплан и Унна, 1949; Каада, 1950; Кинг, 1954; Кинг и Унна, 1954). Выяснилось, что его действие развивается не в периферическом нерве и не в области нервно-мышечного синапса, а где-то в центральной нервной системе. Геннеман и соавторы (1949) отметили угнетение флексорного и перекрестного экстензорного рефлексов и отсутствие эффекта у коленного рефлекса после введения мианезина. Эти факты навели на мысль об избирательном угнетающем действии на вставочные нейроны, которая и подтвердилась впоследствии.

Мианезин в дозе 20—40 мг/кг устраняет (или значительно уменьшает) как облегчающее, так и тормозящее влияние бульбарных нисходящих ретикулярных систем не только на спинальный коленный (Геннеман, Каплан и Унна, 1949), но и на замыкающийся на уровне мозгового ствола лингво-максиллярный рефлекс (Кинг и Унна, 1954). Пороговые дозы, угнетающие «активирующие» или «тормозящие» системы, в общем одинаковы, хотя чаще подавление первых обнаруживается раньше (Каада, 1950).

Торможение коленного рефлекса, вызываемое раздражением «угнетающих» полей мозжечка или nucl. caudatus, подавляется мианезином в дозах 10—20 мг/кг (Геннеман и др., 1949; Каада, 1950), а тормозной эффект при раздражении gyrus pericruciatus — от дозы 12,5 мг/кг (Геннеман и др., 1949). Мианезин подавляет также двигательный ответ при электрическом раздражении моторных зон коры в дозе 15 мг/кг (Каада, 1950).

Реципрокное торможение коленного рефлекса, вызываемое раздражением перекрестного седалищного нерва (мультисинаптический путь), устраняется мианезином. Торможение того же рефлекса при раздражении ипсилатерального седалищного нерва не устраняется даже от 300 мг/кг мианезина (Геннеман, Каплан и Унна, 1949).

Чем выше уровень возникновения тормозных реакций, тем меньшая доза мианезина необходима для их подавления: корковое торможение — 10—20 мг/кг; бульбарное — 20—30 мг/кг; спинальное — 40—60 мг/кг.

Мианезин нашел широкое применение в клинической практике, с одной стороны, как средство для расслабления скелетной мускулатуры при оперативных вмешательствах, с другой, как эффективный препарат для лечения заболеваний, подобных паркинсонизму, интенционному тремору (Гаммон и Черчилл, 1949; Эдвардс, 1948; Бергер и Шварц, 1948; Дикс, Флэм, Колтера и Тобин, 1955).

Аналогично мианезину, на «угнетающие» и «возбуждающие» системы влияют 2,2-диэтил, 1,3-пропандиол (прендерол) (Фунденбрук и Унна, 1953).

Было обнаружено угнетающее действие на центральную нервную систему ряда производных бензазола (бензимидазол, бензотиазол, бензоксазол) (Домино, Унна и Кервин, 1952). Гудмэн, Гильман и Харт (1943, 1944) показали, что бензимидазол вызывает обратимый вялый паралич у различных видов лабораторных животных и, подобно мианезину, затрудняет передачу возбуждения в полисинаптических рефлекторных дугах, не влияя на моносинаптические (Гудмэн и Харт, 1944), ликвидирует спастичность, вызванную разрушением премоторной коры либо хвостатого ядра.

К весьма эффективным препаратам этой же группы относится 2-аминобензотиазол (Фундербрук, Кинг, Домино и Унна, 1953), производные которого в положении 4- и 7-хлор обладают свойством значительно подавлять возбудимость вставочных нейронов.

В 1949 г. Бергер наблюдал исчезновение тремора, стрихнинных судорог и угнетение полисинаптических рефлекторных дуг после введения гликетала, который обладает более избирательным действием на промежуточные нейроны, чем мианезин и бензимидазол. Этой работой сведения о гликетале исчерпываются. Сходным с опи- санным препаратом действием обладает бета-эритроидин (Совеидж, Бергер и Бокельхайд, 1949), в еще большей степени — его дериват апо-бета-эритроидин.

О механизме действия всех этих веществ известно очень мало: они подавляют деятельность нейронов, не влияя при этом на ацетилхолиновый метаболизм.

Descending Inhibitory Effects on Extrapyramidal System and Their Pharmacological Study

E. B. A r u s h a n i a n

A review of the Soviet and foreign literature presents the data on inhibitory effect of different sections of central nervous system on reflex responses of the spinal cord. Modern conceptions of mechanisms of segmentary and suprabulbar inhibition are discussed.

Some information on the effect of drugs on bulbar and suprabulbar inhibition has been reported.

ВЛИЯНИЕ АНАЛГЕТИКОВ НА НИСХОДЯЩУЮ ТОРМОЗНУЮ СИСТЕМУ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ МОЗГОВОГО СТВОЛА

А. В. Вальдман

При формировании тормозной реакции в условиях целостного организма определяющая роль принадлежит надсегментарным влияниям. Выше было отмечено (см. стр. 57), что все тормозящие системы различных отделов центральной нервной системы конвергируют в ретикулярной формации мозгового ствола, откуда нервные импульсы переключаются на ретикуло-спинальный путь.

Известно, что аналгетики выраженно влияют на различные проявления торможения, в центральной нервной системе, предупреждая торможение при ноцицептивных (Закусов, 1943) и интероцептивных раздражениях (Вальдман, 1953, 1957), ускоряют развитие пессимального торможения (Круглов, 1955). Продолжая исследования в этом направлении, мы задались целью определить влияние аналгетиков на торможение спинномозгового коленного рефлекса при раздражении медиального отдела ретикулярной формации мозгового ствола.

Методика

Опыты производились на децеребрированных или наркотизированных уретаном (0,8—1,0/кг) кошках. Принципиальных различий в результатах опытов в этих двух сериях обнаружено не было. Для регистрации был избран коленный рефлекс по тем соображениям, что он не угнетается даже значительными дозами аналгетиков. Торможение рефлекторной реакции вызывалось униполярным раздражением мозгового ствола или вышележащих отделов мозга прямоугольными стимулами различной частоты.

Индифферентный электрод был оформлен в виде свинцовой пластинки, вставлявшейся в рот кошки. Активный электрод диаметром 80 м представлял собой тонкую константановую проволоку, покрытую на всем протяжении, за исключением самого кончика, стеклом.

Результаты опытов

1. Торможение, которое возникает при электрическом раздражении нижних отделов ретикулярной формации мозгового ствола, развивается очень быстро. Следующий за включением мозговых электродов рефлексный акт полностью (или значительная часть) рефлекторная реакция отсутствует. Степень выраженности торможения (до 20 гц) не снижается при раздражении (25—40 гц) мозговых электродов. Оно углубляется при раздражении (100—150 гц). При возрастании частоты раздражения обычно наблюдается

Он помещался в различные участки мозга, откуда могло быть получено частичное или полное торможение коленного рефлекса, что устанавливалось эмпирическим путем. Определение места положения электрода производилось макроскопически посредством проведения послойных срезов фиксированного формалином мозга. На схеме (рис. 1) представлены участки, раздражение которых сопровождалось закономерным торможением коленного рефлекса.

Для обнажения нижних отделов продолговатого мозга раздвигались длинные поверхностные мышцы шеи, иссекались глубокие мышцы, обнажалась поверхность I шейного позвонка и дорзальная часть его удалялась. Твердая мозговая оболочка иссекалась и электрод вводился в толщу мозга под самым основанием черепа, выше отхождения C_1 на 1—2 мм отступя от средней линии. Доступ к ромбовидной ямке осуществлялся скусыванием затылочной кости и последующим удалением мозжечка. Введение электрода в вышележащие отделы мозга производилось через ромбовидную ямку.

Результаты опытов

1. Торможение, которое возникает при электрическом раздражении нижних отделов ретикулярной формации мозгового ствола, развивается очень быстро. Уже следующий за включением тока в мозговые электроды рефлекторный акт полностью (или значительно) тормозится. По прекращении раздражения рефлекторная реакция восстанавливается без заметного последствия.

Степень выраженности тормозной реакции зависит от частоты раздражения. Раздражение ретикулярной формации редкими стимулами (до 20 гц) не сопровождается заметной реакцией. При больших частотах (25—40 гц) наблюдается отчетливое торможение рефлекса. Оно углубляется при дальнейшем увеличении ритма стимуляции и наиболее выражено при частоте раздражения равной 80—100—150 гц. При возрастании ритма раздражения свыше 150—200 гц обычно наблюдается «ускользание» из-под тормозящих влияний.

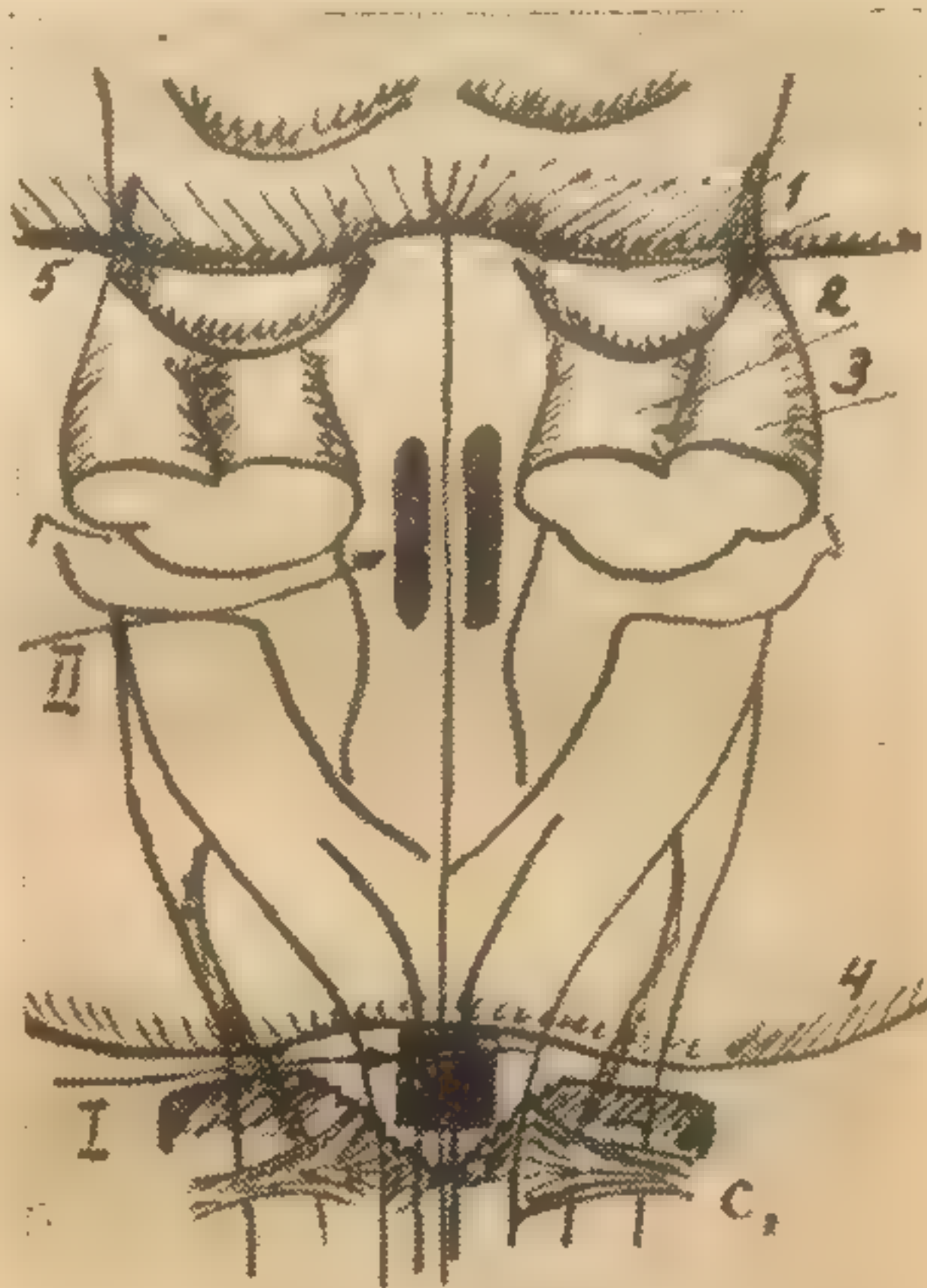


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая местоположение электродов при раздражении ретикулярной формации мозгового ствола.

Затушеванные области — положение электродов при раздражении нижних (I) и средних (II) отделов ретикулярной формации ромбовидной ямки.

1 — нижние бугры четверохолмия; 2, 3 — ножки мозжечка; 4 — затылочная кость; 5 — намет мозжечка.

Несмотря на продолжающееся раздражение мозгового ствола, рефлекторные сокращения четырехглавой мышцы постепенно восстанавливаются, хотя и не достигают исходной амплитуды.

При постоянной частоте раздражения (150 гц) и полном торможении коленного рефлекса морфин в дозе 4 мг/кг не вызывал никаких

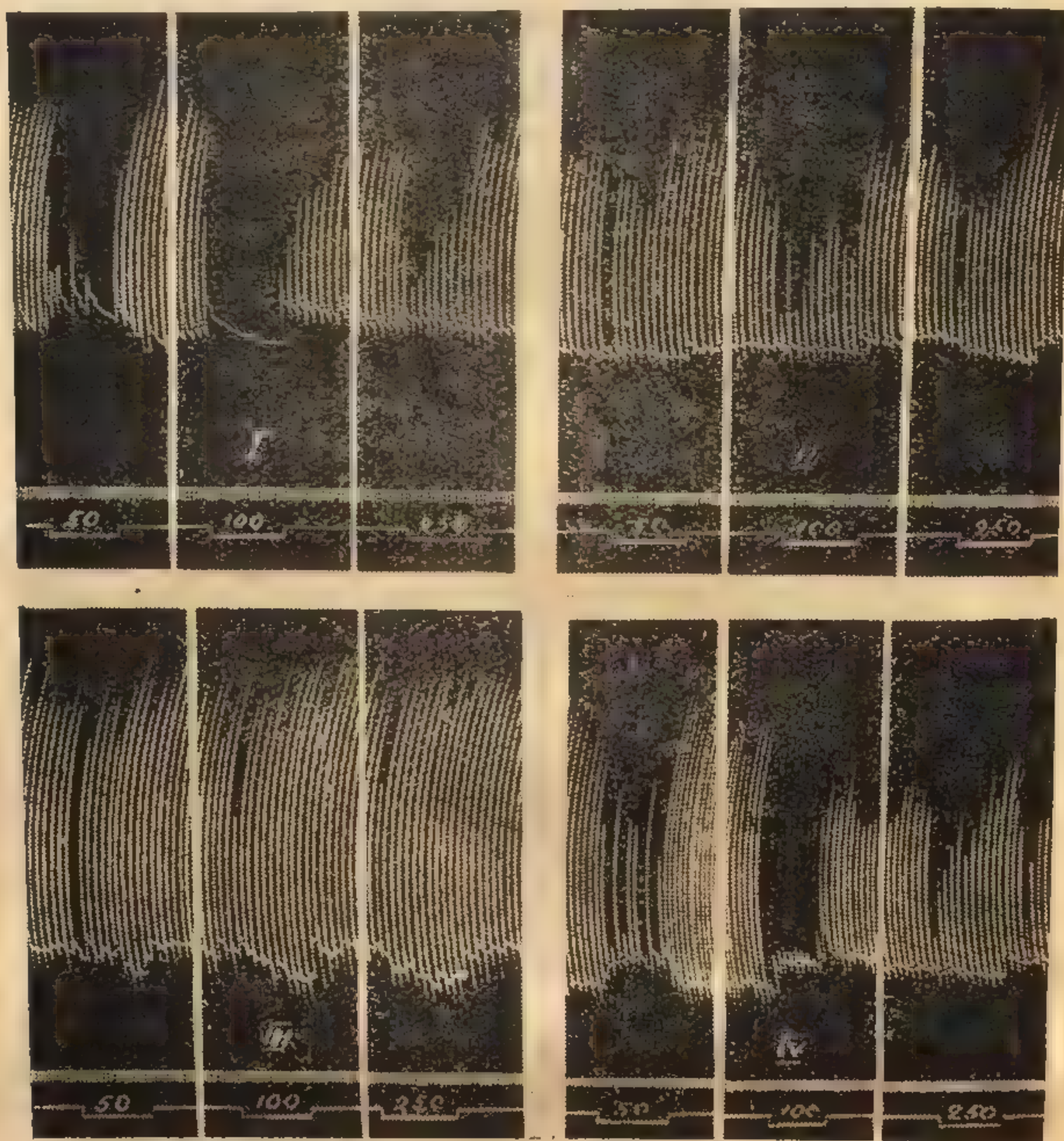


Рис. 2. Влияние морфина на торможение коленного рефлекса при разных частотах раздражения нижних отделов ретикулярной формации.

I — норма; II — после 4 мг/кг морфина; III — после 10 мг/кг морфина (всего 14 мг/кг); IV — через 1 час. На всех кимограммах сверху вниз: запись коленного рефлекса; отметка времени — 1 сек.; отметка раздражения (цифры — частота стимулов в герцах).

изменений, в дозе 5—6 мг/кг несколько увеличивал исходную амплитуду рефлекса и значительно снижал тормозную реакцию, а в общей дозе 10—15 мг/кг резко уменьшал торможение коленного рефлекса при бульбарном раздражении.

Применяя разные частоты раздражения мозгового ствола (рис. 2), можно видеть, что полное торможение рефлекса имело место при

раздражении бульбарных отделов с частотой 100 гц. При 50 гц торможение было не полным, а при 250 гц наступало «ускользание»

(I). После введения морфина в дозе 4 мг/кг торможение при 50 и 250 гц появлялось только в момент включения раздражения (выпадало одно сокращение), а при 100 гц значительно ослабевало (II). Повторные инъекции 5 мг/кг и 4 мг/кг (III) морфина привели к устранению тормозящих влияний (за исключением момента включения тока). Примерно через час влияние морфина уменьшилось и начали восстанавливаться исходные отношения (IV).

Сопоставление в одном и том же опыте влияния морфина на бульбарное и реципрокное торможение коленного рефлекса позволяет видеть, что сдвиги тормозных реакций происходят почти параллельно: в дозе 4 мг/кг морфин не вызвал изменений в обоих случаях, а после повторной инъекции 5 мг/кг привел к устранению тормозного эффекта при высоких частотах раздражения (100 и 300 гц), не изменив существенно реакции на редкие ритмы (50 гц).

В одном опыте удалось последовательно зарегистрировать тормозные влияния бульбарного раздражения, интероцептивного раздражения (раздувание мочевого пузыря) и сопряженное торможение с ипсилатерального чувствительного нерва. Во

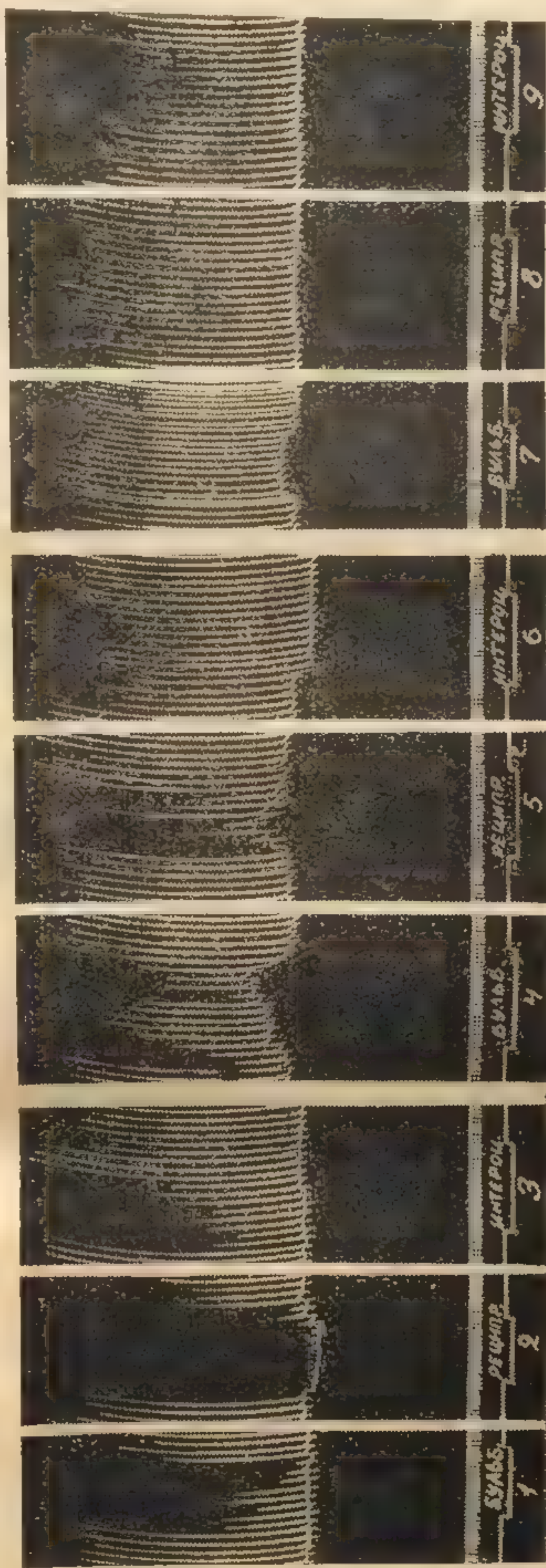


Рис. 3. Влияние морфина на бульбарное, реципрокное и интероцептивное торможение коленного рефлекса. Норма: 1 — раздражение нижних отделов рецикулярной формации — 70 гц; 2 — раздражение ипсилатерального малоберцового нерва — 70 гц; 3 — раздражение мочевого пузыря — 80 мл рт. ст.; 4, 5, 6 — после 3 мг/кг морфина; 7, 8, 9 — после повторного введения 5 мг/кг морфина.

раздражении бульбарных отделов с частотой 100 гц. При 50 гц торможение было не полным, а при 250 гц наступало «ускользание» (I). После введения морфина в дозе 4 мг/кг торможение при 50 и 250 гц появлялось только в момент включения раздражения (выпадало одно сокращение), а при 100 гц значительно ослабевало (II). Повторные инъекции 5 мг/кг и 4 мг/кг (III) морфина привели к устранению тормозящих влияний (за исключением момента включения тока). Примерно через час влияние морфина уменьшилось и начали восстанавливаться исходные отношения (IV). Сопоставление в одном и том же опыте влияния морфина на бульбарное и реципрокное торможение колennого рефлекса позволяет видеть, что сдвиги тормозящих реакций происходят почти параллельно: в дозе 4 мг/кг морфин не вызвал изменений в обоих случаях, а после повторной инъекции 5 мг/кг привел к устранению тормозящего эффекта при высоких частотах раздражения (100 и 300 гц), не изменив существенно реакции на редкие ритмы (50 гц).

В одном опыте удалось последовательно зарегистрировать тормозящие влияния бульбарного раздражения, интероцептивного раздражения (раздувание мочевого пузыря) и сопраженное торможение с ипсилатерального чувствительного нерва. Во

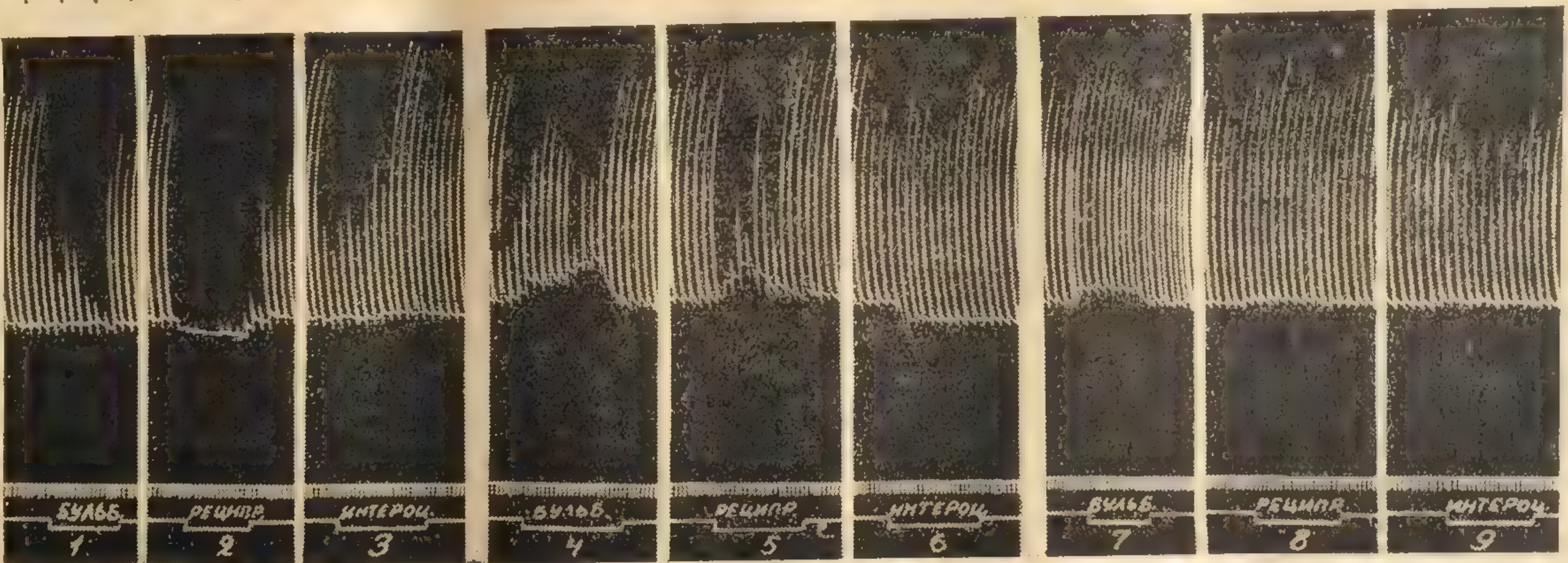


Рис. 3. Влияние морфина на бульбарное, реципрокное и интероцептивное торможение колennого рефлекса. Норма: 1 — раздражение нижних отделов ретикулярной формации — 70 гц; 2 — раздражение ипсилатерального малоберцового нерва — 70 гц; 3 — раздражение мочевого пузыря — 80 мм рт. ст.; 4, 5, 6 — после 3 мг/кг морфина; 7, 8, 9 — после повторного введения 5 мг/кг морфина.

всех трех случаях наблюдалось более или менее выраженное угнетение сухожильного рефлекса. Морфин в дозе 3 мг/кг уменьшил, а в общей дозе 8 мг/кг полностью устранил тормозящие влияния со всех трех зон (рис. 3).

Промедол по характеру своего действия в этой серии опытов не отличался от морфина. При интенсивном торможении коленного рефлекса, вызванном стимуляцией нижних отделов мозгового ствола с частотой 60 гц, промедол проявил свое действие при дробном введении в общей дозе 9 мг/кг.

Так же как и в случае опытов с морфином, промедол более выраженно устранял тормозную реакцию при больших частотах раздражения, способствуя «ускользанию».

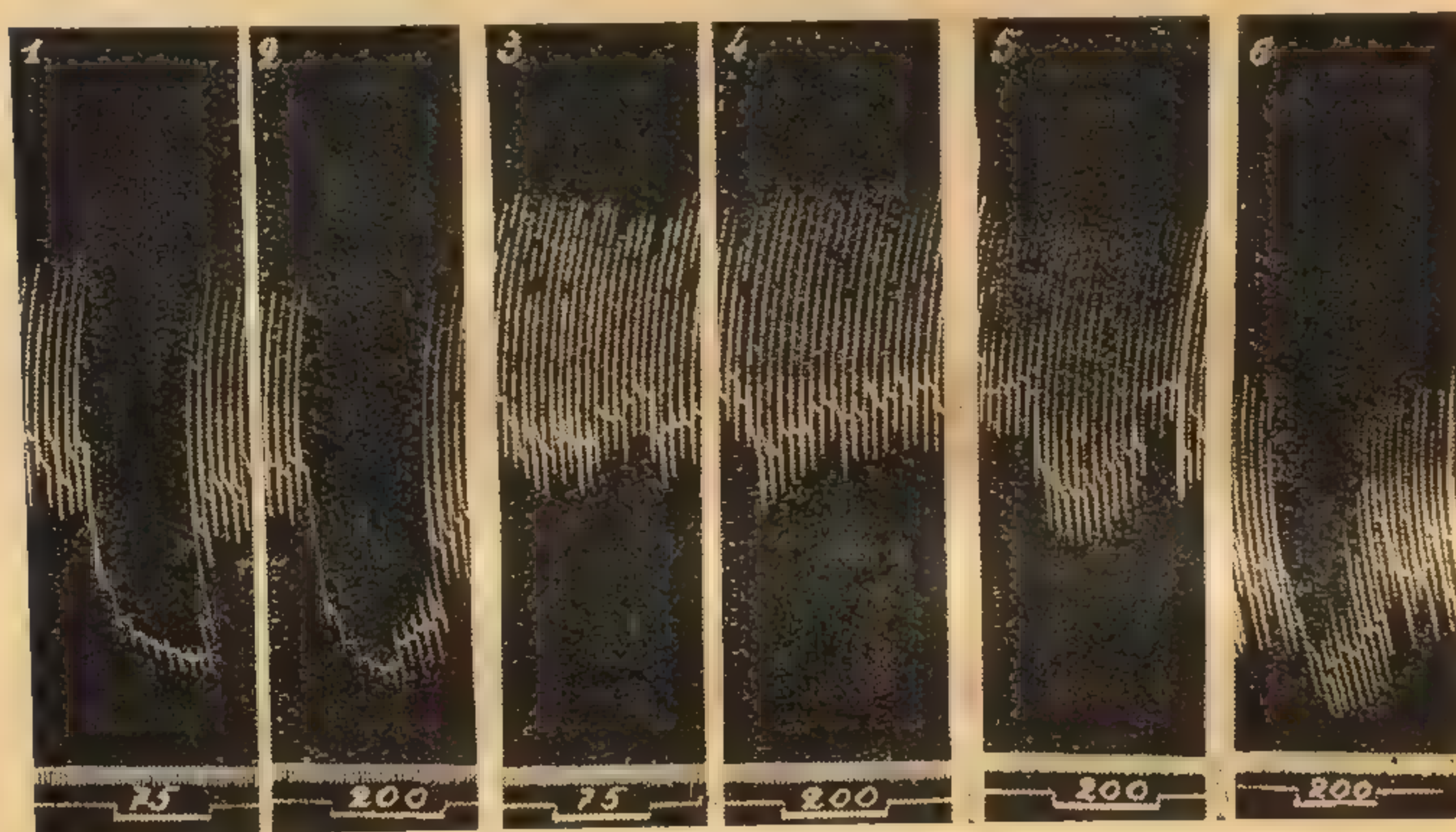


Рис. 4. Обратимость влияния промедола на торможение коленного рефлекса. 1, 2 — норма; 3, 4 — после 10 мг/кг промедола; 5 — через 10 мин.; 6 — через 55 мин. после инъекции.

Действие промедола обратимо. На рис. 4 представлен эффект промедола в дозе 10 мг/кг. Торможение коленного рефлекса полностью подавлено. Однако через 45 минут тормозная реакция опять проявлялась и приблизительно в том же объеме.

2. При электрическом раздражении средних отделов ромбовидной ямки стимулами разной частоты также можно было наблюдать закономерное торможение коленного рефлекса. По своему внешнему проявлению эта тормозная реакция соответствовала таковой при раздражении нижележащих зон. Однако развитие торможения при редких ритмах стимуляции (40—50 гц) происходило не так стремительно и оставляло непродолжительное тормозное последствие. И в этом случае анальгетики устраняют тормозную реакцию.

Рис. 5. Извращение
а — норма; б — после

100 и 250 гц)
устранял те
тех же точе
облегчение
Не отлича
гетиков и ко
либо полностью
этого необходим
(10—20 мг/кг).

Фенадон оказывал выраженное влияние на бульбарное торможение в дозе 1 мг/кг, уменьшая тормозную реакцию при высоких ритмах раздражения (250 гц), не изменяя ее течения при более редкой стимуляции. В дозе 2 мг/кг фенадон почти полностью устранил торможение, возникающее при всех ритмах раздражения (50, 75,

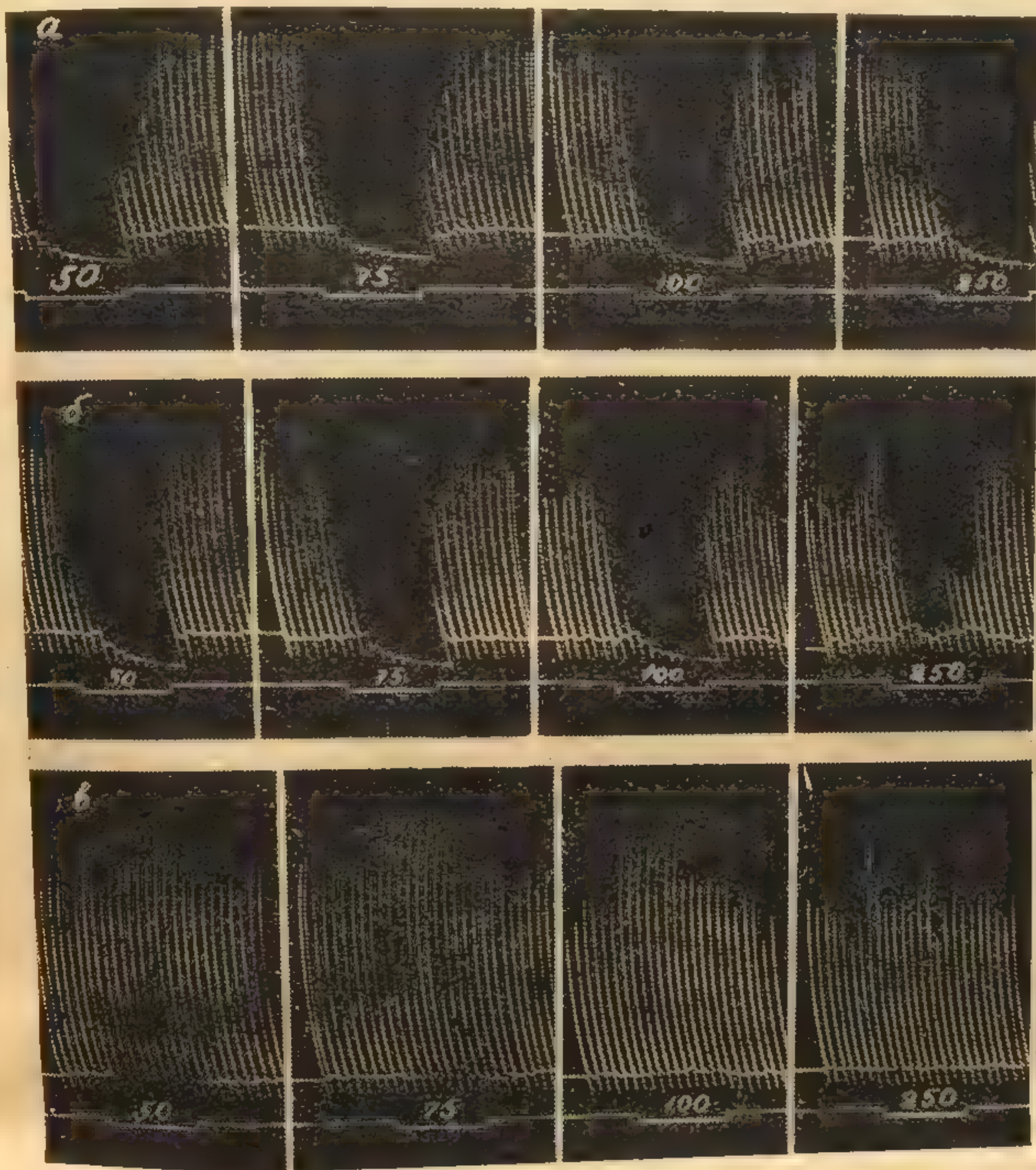


Рис. 5. Извращение тормозной реакции под влиянием фенадона.
■ — норма; б — после 1 мг/кг фенадона; в — после 3 мг/кг фенадона.

100 и 250 гц). В еще больших дозах фенадон не только полностью устранял тормозную реакцию, но даже извращал ее: раздражение тех же точек мозгового ствола вместо угнетения рефлекса вызывало облегчение его (рис. 5).

Не отличался по характеру своего действия от предыдущих анагетиков и кодеин, который в зависимости от дозы либо уменьшал, либо полностью устранял развитие тормозной реакции. Однако для этого необходимы были относительно большие дозы препарата (10—20 мг/кг).

3. Торможение коленного рефлекса могло быть получено в опытах и при раздражении выше расположенных отделов центральной нервной системы: среднего и промежуточного мозга. Отличительной особенностью тормозной

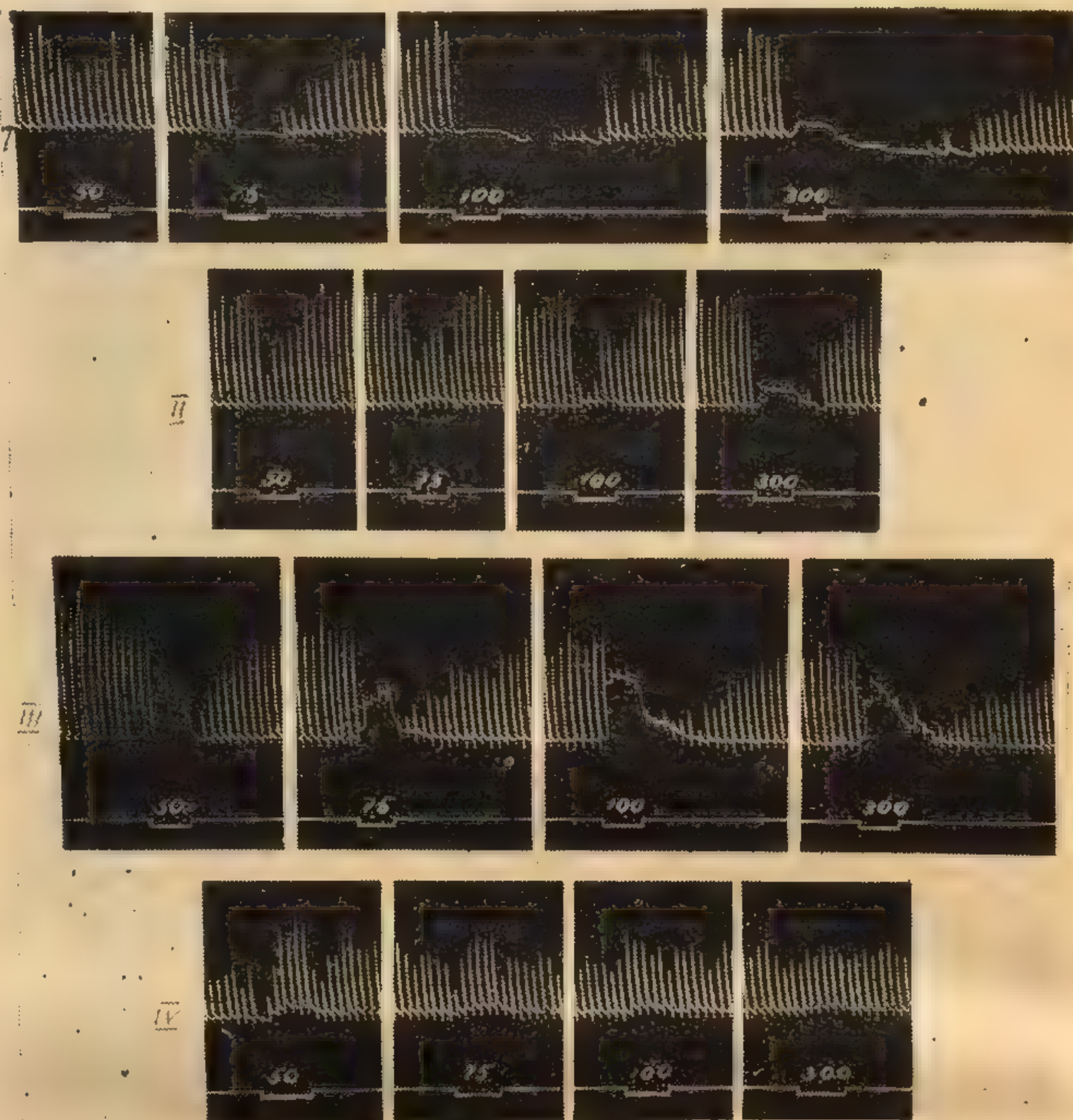


Рис. 6. Влияние морфина на торможение коленного рефлекса при раздражении среднего мозга стимулами различной частоты.

I — норма; II — после 4 мг/кг морфина; III — через 60 мин.; IV — после 8 мг/кг морфина.

реакции, возникающей при раздражении этих отделов мозга, является длительное тормозное последствие тем большее, чем выше была частота раздражения. В этих случаях влияние анальгетиков проявлялось в первую очередь на последовательном торможении, которое полностью исчезало.

На рис. 6 представлен результат опыта, в котором раздражающий электрод помещался в области среднего мозга. Исходный фон был

таков, что при частоте раздражения 50 гц тормозная реакция была слабо выражена, с увеличением частоты раздражения до 200 гц проявлялось полное угнетение коленного рефлекса с прогрессивным увеличением последовательного торможения (верхний ряд).

Морфин в дозе 5 мг/кг не устранил полностью тормозного влияния (хотя и снизил его), но почти нацело подавил последовательное торможение (второй ряд). Через час после введения тормозная реакция и ее последствие вновь начали восстанавливаться (третий ряд). Повторное введение морфина в дозе 8 мг/кг привело к полному исчезновению тормозной реакции (нижний ряд).

Примерно аналогичные результаты были получены при помещении электрода в области зрительного бугра, в зоне антеролатеральных ядер.

Обсуждение результатов

Раздражение каудальных отделов ретикулярной формации мозгового ствола (Мэгоун, 1944; Мэгоун и Райнз, 1946; Бах, 1950 и др.) и супрабульбарных структур (Брукс, Койцуми и Сибенс, 1956) сопровождается либо последовательным облегчением, либо последовательным торможением; оно не является «общим» (Беритов, 1937, 1948; Мэгоун, 1950), так как отмечены четкие реципрокные отношения между экстензорными и флексорными рефлексам (Черкес, 1954; Гернандт и Тулин, 1955 и др.); при изменении силы или ритма раздражения надсегментарных структур тормозящий эффект с данного микроэлектрода не может быть переведен в облегчающий, и наоборот.

При бульбарном торможении ортодромного моносинаптического электрического ответа антидромный разряд мотонейрона даже возрастает; посттетаническое облегчение мотонейронов при раздражении афферентных путей не угнетается тормозящими влияниями сверху. Следовательно, как считают Брукс, Койцуми и Сибенс (1956), для объяснения механизма бульбарного торможения не могут быть привлечены теории, трактующие о блоке импульсов и пресинаптических разветвлениях. Единственно возможное объяснение — это развитие гиперполяризации мотонейронов, особенно их дендритной части. Отведение от полюса мотонейронов при бульбарном торможении указывает на развитие электроположительного потенциала (Леттвин и Дэлл, 1950). Если величина электрического сдвига потенциала достигает 4 мв, то наступает полный блок (Гуалтиеротти, 1952).

Тормозное последствие, и также большая продолжительность бульбарного торможения по сравнению с прямым торможением при раздражении проприоцептивных нервов свидетельствуют о длительном возбуждении первых тормозных путей. Эта длительная активность обусловлена главным образом повторным возбуждением нейронов ретикулярной формации и и значительно меньшей степени процессом, происходящим на уровне спинного мозга. Проводящими

путями, которые могли участвовать в передаче нервных импульсов к спинному мозгу, являются рубро-спинальный, ретикуло-спинальный, вестибуло-спинальный и проприо-спинальный путь. Все они начинаются на разных уровнях, так что и вовлечение их при различной локализации раздражающих электродов неодинаково.

Электрофизиологические эксперименты Ллойда (1941), Леттвина и Дэллы (1950), Икклза, Фэтта и Ландгрена (1956) дают основания считать, что нисходящие пути мозгового ствола (ретикуло-, проприо- и вестибуло-спинальные) заканчиваются как непосредственно на мотонейронах, так и на короткоаксонных проприо-спинальных нейронах (II тип клеток по Гольджи), имеющих аксосоматический контакт с мотонейронами. Прямое электрическое раздражение этих клеток вызывает торможение мотонейронов и сопровождается длительным, медленным электропозитивным потенциалом.

Таким образом, для проведения тормозных влияний с вышележащих отделов центральной нервной системы на спинномозговые рефлекторные реакции нервные импульсы должны пройти минимум один вставочный нейрон, расположенный в сером веществе спинного мозга. При стимуляции ретикулярной формации, диффузных ядер зрительных бугров и пр. нервные импульсы подвергаются многократному переключению в этих структурах еще до того, как они дойдут до нисходящих путей.

Во всех сделанных опытах морфин и другие аналгетики устраняли (уменьшали) торможение коленного рефлекса при раздражении мозгового ствола и вышележащих отделов. Однако, как указывалось, эффективность действия аналгетиков была неодинаковой при разных уровнях раздражения.

При помещении электрода в нижние отделы продолговатого мозга (несколько выше отхождения C_1) в возбуждение вовлекаются как клеточные элементы ретикулярной формации, так и главным образом нисходящие пути: ретикуло-спинальный и частично проприо-спинальный. На пути прохождения импульсов к мотонейронам расположен один вставочный нейрон с его синаптическим аппаратом.

Морфин и другие аналгетики уменьшают торможение коленного рефлекса при раздражении нижних отделов мозгового ствола, не изменяя амплитуды рефлекторных сокращений. Следовательно, морфин не угнетает мотонейронов. Очевидно, аналгетики могут действовать либо на возбуждаемые элементы ретикулярной формации, либо на клетки вставочных нейронов и их синапсы. Первая возможность не может быть сброшена со счета, хотя угнетение самих клеточных элементов в данном случае имеет меньше значения, так как электрическое раздражение вовлекает также прямые нисходящие пути более высоких уровней.

Аналгетики примерно одинаково и в тех же дозах угнетают как бульбарное торможение, так и реципрокное у спинальных кошек (Круглов, 1955) и интероцептивное. Это было показано в сравнительных экспериментах на одном животном. Так как у спинальных кошек не могут вовлекаться надсегментарные клеточные элементы,

то наиболее вероятным является объяснение действия морфина его угнетающим влиянием на вставочный нейрон, участвующий в передаче этих тормозных влияний.

При помещении электрода в IV желудочке в возбуждение вовлекаются как клеточные элементы ретикулярной формации, так и ретикуло- и вестибуло-спинальные пути. Таким образом, в этом случае на пути лежит несколько вставочных нейронов, так как нервный импульс может несколько раз переключаться еще в самой ретикулярной формации. Этим можно объяснить несколько меньшую скорость развития торможения и большее его последствие.

При раздражении среднего мозга, таламических ядер нисходящий путь еще более сложен: возможны как прямые, так и многократно переключающиеся пути.

Эффективность анальгетиков больше при раздражении вышележащих отделов, при выраженном тормозном последствии, т. е. как раз в тех случаях, когда на пути больше переключений и цепи вставочных нейронов, когда разряды более асинхронны и имеется следовое возбуждение. Это совпадает с распространенным мнением (Виклер, 1950; Круглов, 1955), что анальгетики более выражено угнетают ассоциативные вставочные нейроны и их синапсы, именно такие структуры, которые по своему функциональному значению являются (или близки) коррелятивными системами, аналогичными ретикулярной формации.

Возможно, что уменьшение анальгетиками лабильности вставочных нейронов и их синапсов затрудняет поступление тормозящих влияний к мотонейронам вследствие затруднения возбуждения этих промежуточных структур.

Характерно ускорение «ускользания» при высоких ритмах раздражения после введения анальгетиков. Сам феномен «ускользания» рефлекторной реакции из-под тормозящего влияния можно рассматривать как наступление пессимальной реакции во вставочных нейронах и их синапсах. Морфин ускоряет развитие этой реакции (Круглов, 1955) и, следовательно, способствует более быстрому угнетению отдельных элементов пути, по которому передаются угнетающие влияния, и к функциональному разобщению его.

Анальгетики резко уменьшают продолжительность следового возбуждения (Круглов, 1955), что тоже уменьшает продолжительность тормозной реакции, связанной с возбуждением ретикулярной формации.

В свете всех этих теоретических построений, механизм действия анальгетиков в исследованных реакциях можно рассматривать в плане их угнетающего влияния на тормозящие системы мозгового ствола.

ВЫВОДЫ

1. Анальгетики устраняют торможение коленного рефлекса, возникающее при электрическом раздражении различных уровней медиальной ретикулярной формации мозгового ствола.

2. Эффективность действия анальгетиков больше при высоких ритмах раздражения и выраженном тормозном последствии.

3. Механизм действия анальгетиков рассматривается в плане их угнетающего влияния на тормозные системы ретикулярной формации.

Effect of Analgesics on Descending Inhibitory System of Reticular Formation of the Brain Stem

A. V. Valdman

In decerebrated and anesthetized cats (urethane) an inhibition of kneejerk under monopolar (microelectrode 80 μ) stimulation of different points of reticular formation of the brain stem was induced.

Analgesics (morphine, promedole, phenadone) avoid the inhibitory effects of reticular formation in respect to the kneejerk. The efficiency of action of analgesics is more pronounced with high rhythms of stimulation and marked inhibitory after-effect.

The mechanism of action of analgesics is considered in terms of their depressing effect on inhibitory systems of reticular formation.

ВЛИЯНИЕ АНАЛГ
ТО

3.

Известно, что анальгетики вызывают сильное торможение. Было установлено, что они значительно ослабляют торможение ретикулярной формации (Закусов, 1953; Валдман, 1953).

Одним из механизмов действия может являться нарушение центральных участков афферентных путей (Фунта и др., 1953). Введение афферентных импульсов в некоторых ядрах зрительной коры, действующих на аналгетические пути, связанный с тем, что известно лишь одна работа, посвященная торможению, которая касается этого вопроса.

В связи с этим представляется интересным рассмотреть влияние анальгетиков на се-

Было поставлено
экспериментальное
исследование

Гу

наз

мо

то

ва

13

опр

ВЛИЯНИЕ АНАЛГЕТИКОВ НА СЕЧЕНОВСКОЕ ТОРМОЖЕНИЕ

Э. Б. Арушанян

Известно, что аналгетические вещества способны влиять на центральное торможение. Было установлено, что аналгетики значительно ослабляют торможение в центральной нервной системе при ноцицептивных (Закусов, 1943) и интероцептивных раздражениях (Вальдман, 1953).

Одним из механизмов ослабления центрального торможения может являться нарушение проведения возбуждения в различных центральных участках афферентных путей. По данным японских авторов (Фуита и др., 1953, 1954), аналгетиками подавляется проведение афферентных импульсов в спинном и продолговатом мозгу, некоторых ядрах зрительных бугров. Однако до сих пор не выяснено, действуют ли аналгетические вещества и на нисходящие центробежные пути, связанные непосредственно с тормозным актом. Известна лишь одна работа Маткевича (1864) о действии опиума на сеченовское торможение, которая, к сожалению, не дает ясного ответа на этот вопрос.

В связи с этим представило интерес выяснить, как влияют некоторые аналгетики на сеченовское торможение.

Результаты опытов

Было поставлено 140 опытов в трех модификациях методики на зимних и весенних (выдержанных в холодильнике) лягушках *Rana temporaria* весом 15—30 г.

По классической методике Сеченова (удаление переднего мозга, наложение кристалла поваренной соли на срез промежуточного мозга, измерение времени рефлекса по способу Тюрка), изучалось тормозящее влияние раздражения межуточного мозга до и после внутрибрюшинного введения хлористоводородного морфина в дозе 15—25 г/г. На фоне действия морфина эффект от раздражения среза мозга определялся в течение 1—1½ минут, и если время рефлекса

существенно не менялось, это рассматривалось, как отсутствие торможения. Контрольные опыты (10 животных в каждой серии) свидетельствуют о возможности получения торможения при повторном

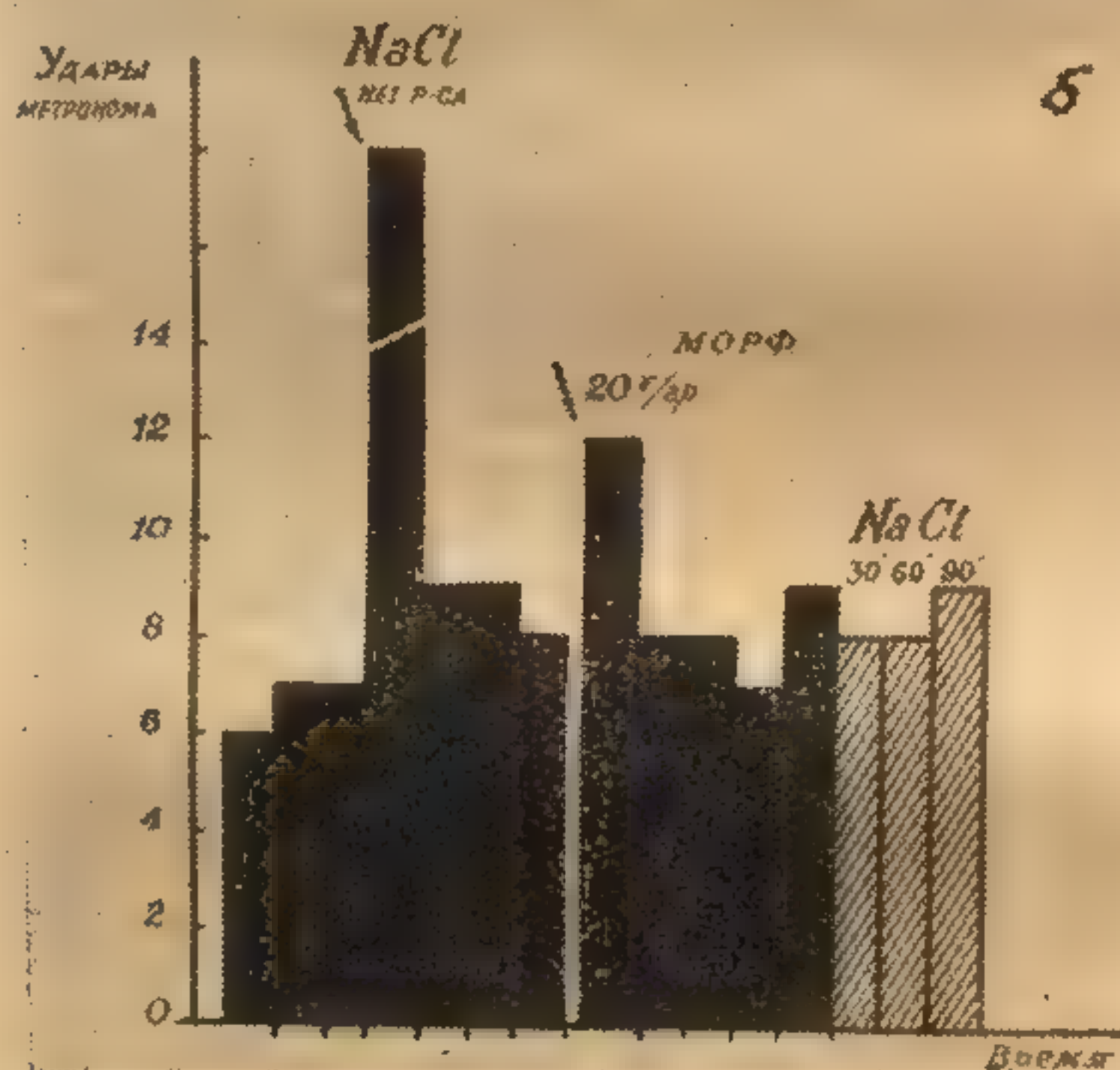
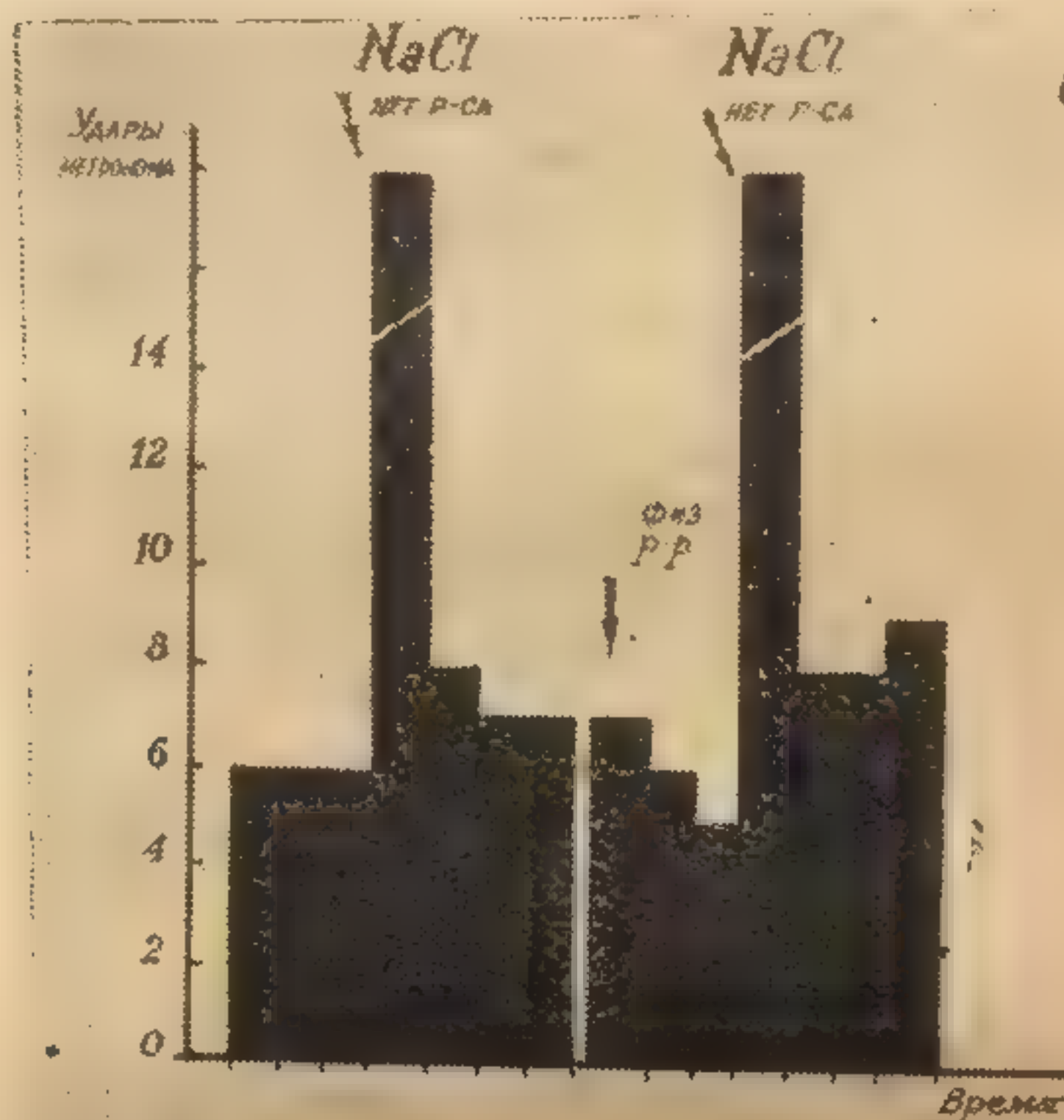


Рис. 1. Влияние морфина на сеченовское торможение.

Торможение сгибательного рефлекса при повторном раздражении солью среза межуточного мозга до (а) и после (б) введения морфина.

сериями тетанических стимулов. Однократное или повторное наложение кристалла соли на срез межуточного мозга сопровождалось отчетливым угнетением амплитуды флексорного рефлекса (рис. 2, а) с характерными следовыми реакциями после удаления раздражителя (Голиков, 1927).

наложении соли после введения физиологического раствора (рис. 1, а).

В 28 опытах из 35 после введения морфина сеченовское торможение получить не удалось (рис. 1, б). В 2 случаях под влиянием морфина наблюдалось уменьшение степени тормозной реакции (неполное торможение), т. е. после введения анальгетика наложение соли на срез мозга сопровождалось постепенным увеличением времени рефлекса к 60-й секунде. В 5 случаях морфин не повлиял на развитие тормозной реакции.

Ввиду того, что методика измерения времени рефлекса по способу Тюрка не дает возможности улавливать более тонких изменений в характере тормозной реакции, в следующих опытах условия были несколько изменены.

Для изучения функционального состояния центров спинного мозга в дальнейшем применялась миографическая регистрация рефлекторных сокращений полусухожильной мышцы в ответ на раздражение малоберцового нерва короткими (1—2 секунды) повторными (7—20 раз в минуту)

На 35 опытах из 35 морфин не удалось получить сеченовское торможение (рис. 1, б). В 2 случаях под влиянием морфина наблюдалось уменьшение степени тормозной реакции (неполное торможение), т. е. после введения анальгетика наложение соли на срез мозга сопровождалось постепенным увеличением времени рефлекса к 60-й секунде. В 5 случаях морфин не повлиял на развитие тормозной реакции.



Рис. 2. Торможение сгибательного рефлекса при повторном раздражении межуточного мозга. Сверху вниз: запись рефлекса, отметка раздражения.

Учитывая малую физическую активность (различных) мозга (различных) раз- риями стим- импу-

Из 35 опытов в 30 морфин (доза 15—25 γ/g) предупредил развитие торможения (рис. 2, б). В 2 случаях морфин только уменьшил степень торможения, а в 3 не оказал никакого влияния.

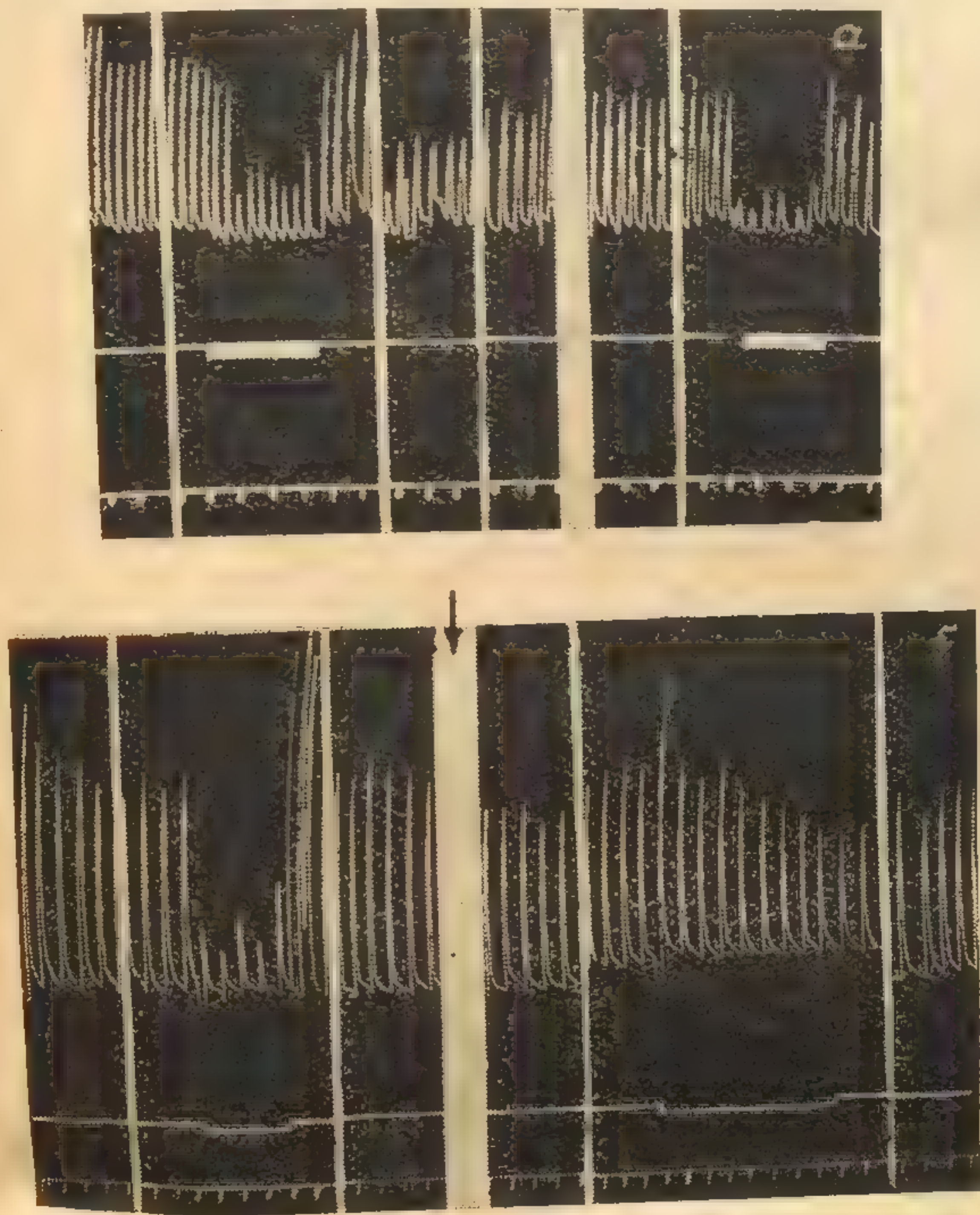


Рис. 2. Торможение сгибательного рефлекса при повторном раздражении промежуточного мозга солью до (а) и после (б) введения морфина (15 γ/g).

Сверху вниз: запись рефлекторных сокращений полусухожильной мышцы, отметка раздражения, отметка времени 8 секунд. Стрелка — введение вещества.

Учитывая малую физиологичность химического раздражения мозга (различные побочные эффекты при затекании соли в продолговатый мозг), в последующих опытах для раздражения промежуточного мозга был использован электрический ток.

Раздражение промежуточного мозга производилось короткими сериями (10—20 секунд) прямоугольных импульсов от электронного стимулятора (диапазон частот от 0,5 до 500 гц, продолжительность импульса 0,5 с) посредством тонких биполярных электродов в стек-

лянной изоляции (толщина 80 μ). Оптимальная частота, при которой вызывалось торможение сгибательного рефлекса, лежала в пределе между 50 и 120 гц.

При электрическом раздражении мозга тормозная реакция характеризуется большей быстротой развития (ей иногда предшествуют 1—2 измененных сокращения), довольно часто наблюдается

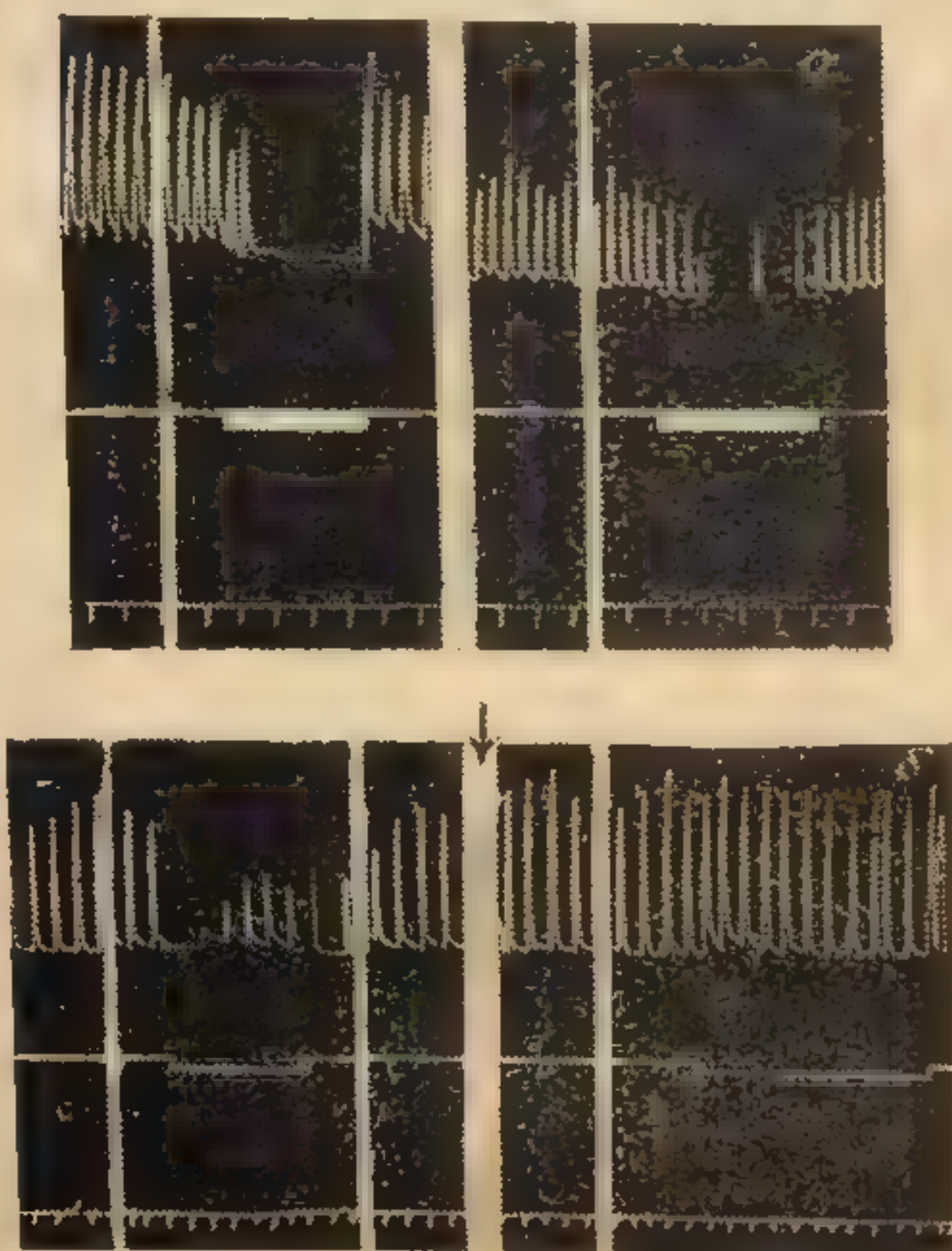


Рис. 3. Торможение сгибательного рефлекса при повторном электрическом раздражении межучного мозга до (а) и после (б) введения фенедона (5 г/г). Обозначения те же.

(12) препятствует развитию тормозной реакции (рис. 3, б). Какой-либо качественной разницы в действии указанных анальгетиков на сеченовское торможение установить не удалось.

Обсуждение результатов

При сопоставлении результатов, полученных во всех трех сериях опытов, видно, что исследованные анальгетики в большинстве случаев (около 80%), независимо от характера раздражения межучного мозга и афферентного нерва (хотя это и имеет большое значение), препятствуют развитию сеченовского торможения. Вместе с тем указанные вещества не влияли на величину флексорного рефлекса. Очевидно, под влиянием анальгетиков происходит блокирование «тормозящих» импульсов, поступающих по каким-то нисходящим путям на мотонейроны.

По современным представлениям, главенствующую роль в развитии сеченовского торможения играют нисходящие цереброспи-

феномен «ускользания» (при высоких ритмах раздражения после первоначального резкого угнетения сгибательного рефлекса наблюдается постепенное нарастание амплитуды рефлекторных ответов), прекращение раздражения ведет к быстрому восстановлению величины рефлекторных сокращений до исходного уровня (рис. 3, а).

Морфин (15—25 г/г) в 12 опытах из 16 устранил тормозную реакцию при раздражении межучного мозга. В 2 случаях влияние морфина было менее выраженным и в 2 — эффект отсутствовал.

Из 16 опытов промедол (2—6 г/г) устранил торможение в 11 случаях, в 2 оно было неполным и в 3 опытах развилось полностью. Влияние фенедона (4—8 г/г) на развитие торможения изучалось в 15 опытах. И этот анальгетик в большинстве случаев

нальные пути (Голиков и Киселев, 1937; Киселев, 1950; Ухтомский, 1911; Рудашевский, 1954; Черкес, 1954), роль же вегетативных влияний (Тонких, 1927, 1930; Гершуни, 1930; Стрельцов, 1931; Орбели, 1935; Левитина, 1940) является скорее вторичной. Это подтверждается многочисленными фактами о возможности получения торможения спинальных рефлексов у теплокровных животных с самых различных отделов головного мозга (см. литературу на стр. 51).

Специфическая функция тормозящих путей, вероятно, связана с характером контактирования центробежного аксона и клетки мотонейрона (Ллойд, 1941; Эдисен, 1956). Согласно литературным данным, путь, по которому осуществляется сеченовское торможение, — полисинаптический, состоящий из нескольких вставочных нейронов.

По данным ряда исследователей (Виклер, 1944; 1945, 1950; Виклер и Фрэнк, 1948; Лукхарт и Джонсон, 1928), аналгетики выражено угнетают передачу возбуждения в полисинаптических рефлексорных дугах, существенно не влияя на моносинаптические, что может быть обусловлено снижением лабильности синапсов малолабильных вставочных нейронов (Круглов, 1955).

С этой точки зрения можно объяснить и наши данные: аналгетики препятствуют развитию сеченовского торможения, снижая лабильность вставочных нейронов нисходящих полисинаптических ретикулярных путей. Вероятно, в основном это действие развивается в богатых ретикулярной формацией промежуточном и среднем мозгу (Закусов, 1943, 1953). Однако не исключена возможность влияния аналгетиков и на уровне сегментарного аппарата спинного мозга (Вальдман, 1953; Круглов, 1955).

ВЫВОДЫ

1. Морфин (15—25 γ/g), промедол (2—6 γ/g) и фенадон (4—8 γ/g) в 80% всех опытов препятствуют развитию сеченовского торможения.
2. Это действие аналгетиков связано с затруднением передачи возбуждения в синапсах вставочных нейронов нисходящих путей.

Effect of Analgesics on Sechenov's Inhibition

E. B. A r u s h a n i a n

Effect of analgesics on the flexor reflex inhibition of the frog (after Türk and by means of myographic recording) in stimulating the diencephalon with a grain of salt or by applying rectangular pulses of different frequency was studied.

Morphine (15—25 γ/gr), promedole (2—6 γ/gr) and phenadone (4—8 γ/gr) in 80% of all the experiments prevent the development of Sechenov's inhibition, the fact related to the break of synaptic transmission in interneurons of descending paths.

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА И ПРОМЕДОЛА НА ТОРМОЖЕНИЕ КОЛЕННОГО РЕФЛЕКСА ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ МОЗЖЕЧКА

Э. Б. Арушанян

В вышеприведенных исследованиях (стр. 64 и 75) на основании отсутствия торможения спинальных рефлексов после введения анальгетиков при раздражении продолговатого мозга тепловых и межуточного мозга лягушек было высказано предположение о связи данного эффекта с влиянием анальгетиков на нисходящие полисинаптические ретикулярные пути. Подобное толкование побудило выяснить, будут ли анальгетические вещества аналогично влиять на другие полинейронные образования, каковыми, в частности, являются пути, идущие от тормозящих зон мозжечка к мотонейронам спинного мозга.

В 1898 г. Шеррингтон описал угнетение экстензорного тонуса децеребрированных животных при раздражении передней дольки мозжечка, удаление которой у собак и обезьян приводит к значительному увеличению сухожильных рефлексов. Подобные факты навели на мысль о существовании в мозжечке областей, оказывающих угнетающее влияние на тонические реакции скелетных мышц и спинальные рефлексy. Аллен (1932) предположил, что реализация данного эффекта происходит через бульбарные ретикулярные ядра. Эта гипотеза в дальнейшем нашла экспериментальное подтверждение, причем было показано, что передача тормозящих влияний с различных отделов коры мозжечка осуществляется через посредство ядер покрышки (Снайдер и др., 1947; 1949; Снайдер, 1952).

Нужно отметить, что изменения в характере двигательных реакций могут возникать и вследствие прямого влияния мозжечка на моторную зону коры больших полушарий. По данным Валькера (1937, 1938), раздражение неосcerebellum ведет к изменению величины и частоты электрических колебаний в сенсомоторной зоне коры больших полушарий кошек.

Постоянство, с которым возникает торможение рефлекторных реакций при раздражении определенных областей мозжечка, и

двигательная деятельность
изменения каких-либо специфических
запрос о влиянии некоторых
рефлекса при раздражении

Опыты производились
взвешенных (нембута) 30 мг/кг
мышца в сагиттальном на
затылочные мышцы пер
надкостницей на неболь
среднего и затылочного ч
в диаметре) производилось
ее в большинстве случаев

У кошек регистрировал
механическими ударами по сухо
вом электромагнитного удара
применялся груз весом 100-
рефлекса производилось у
мозжечка (индифферентный
вой 80 м, в стеклянной
глубину в ткань мозжечка)
ного стимулятора (диапазо
ность импульса 0,5—5 с) в
биралось место, раздражен
коленного рефлекса.

Опыт проводился в сл
1½ часа после операции с
при разной силе и частот
400 гц). При условии пос
венно вводился раствор м
Во время опыта кошки н
Постоянным током в обла
электролитическое разру
мозжечка в формалине на за
срезов препарата и опре

Было поставлено
ных и 2 на децеребри
ского раздражения раз
ного рефлекса развивае
при одной и той же час
раздражающих стимулов
действия вещества во мно
тах обычно использовал
4 Новые данные

относительная доступность последнего для исследования без применения каких-либо специальных приборов позволили нам изучить вопрос о влиянии некоторых аналгетиков на торможение коленного рефлекса при раздражении мозжечка.

Методика

Опыты производились на децеребрированных и наркотизированных (нембутал 30 мг/кг внутривенно) кошках. В области затылка в сагиттальном направлении разрезалась кожа, височные и затылочные мышцы перерезались и отсепааровывались вместе с надкостницей на небольшом расстоянии. В месте скрещивания срединного и затылочного черепных швов специальной фрезой (7 мм в диаметре) производилось трепанационное отверстие, соответствующее в большинстве случаев пирамидной дольке мозжечка.

У кошек регистрировался коленный рефлекс, вызываемый ритмическими ударами по сухожилию четырехглавой мышцы посредством электромагнитного ударника. Для исходного натяжения мышцы применялся груз весом 100—300 г. На фоне ритмического коленного рефлекса производилось униполярное электрическое раздражение мозжечка (индифферентный электрод во рту, активный — толщиной 80 м, в стеклянной изоляции — погружался на различную глубину в ткань мозжечка) прямоугольными стимулами от электронного стимулятора (диапазон частот от 0,5 до 500 гц, продолжительность импульса 0,5—5 с) в течение 10—20 секунд. Эмпирически подбиралось место, раздражение которого сопровождалось торможением коленного рефлекса.

Опыт проводился в следующей последовательности. Через 1—1½ часа после операции определялся характер тормозного эффекта при разной силе и частоте раздражения (в пределах между 100 и 400 гц). При условии постоянства наблюдаемых эффектов внутривенно вводился раствор морфина либо промедола в дозе 5—10 мг/кг. Во время опыта кошки находились под искусственным дыханием. Постоянным током в области нахождения электрода производилось электролитическое разрушение мозжечка. После фиксации мозжечка в формалине на замораживающем микротоме делалась серия срезов препарата и определялась локализация места раздражения.

Результаты опытов

Было поставлено 20 опытов, 18 из которых на наркотизированных и 2 на децеребрированных животных. В условиях электрического раздражения различных отделов мозжечка торможение коленного рефлекса развивается как срочная реакция, степень которой при одной и той же частоте раздражения пропорциональна силе раздражающих стимулов. Учитывая то обстоятельство, что эффект действия вещества во многом зависит от силы раздражителя, в опытах обычно использовалась пороговая величина раздражения для

получения тормозной реакции (от 7,5 до 25 в). В опытах Снайдера и др. (1949) напряжение варьировало в пределах между 10 и 40 в, причем авторы отмечали, что чем глубже степень нембуталового наркоза, тем выше должно быть напряжение для получения тормо-

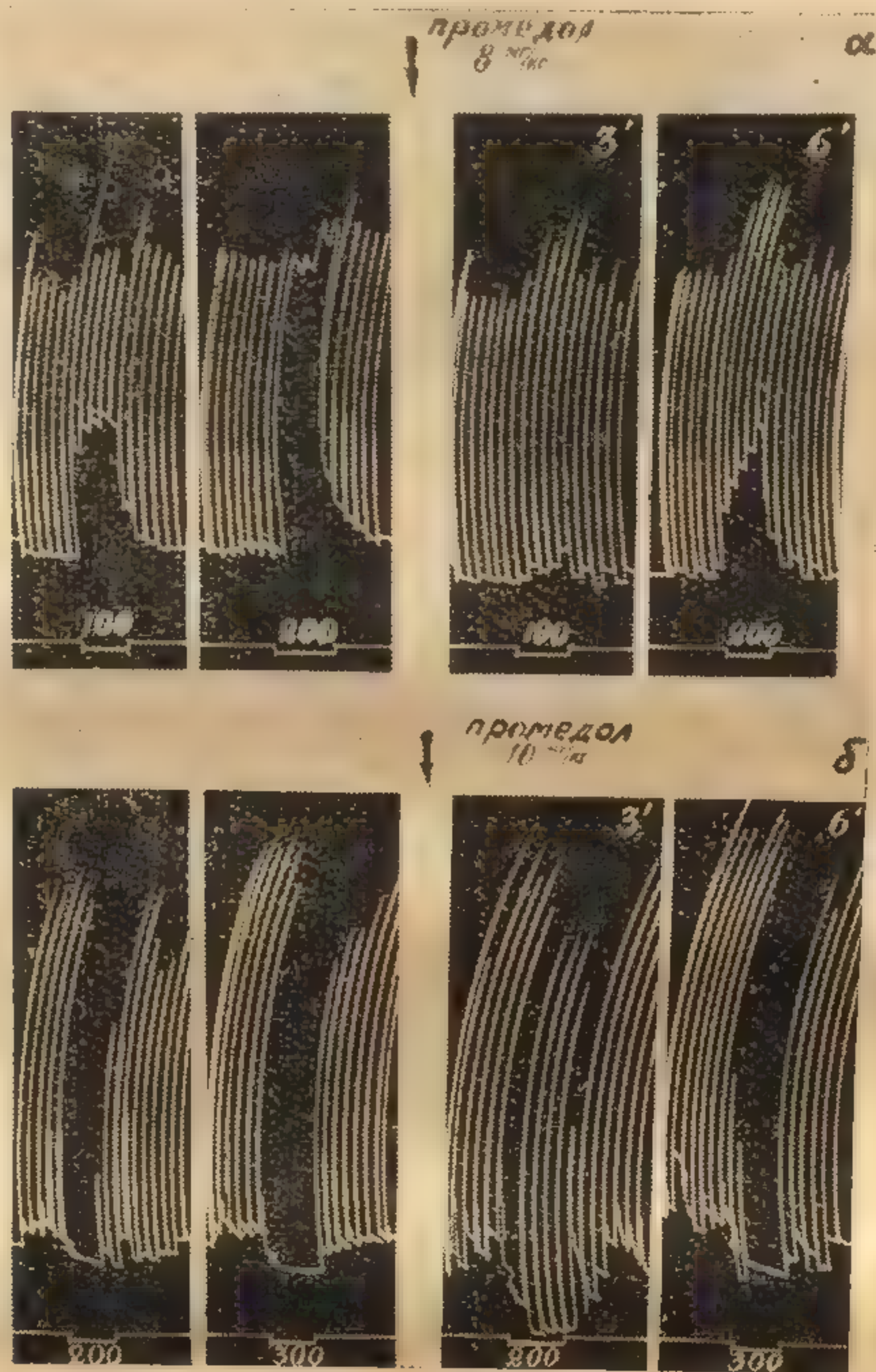


Рис. 1. Влияние промедола на торможение коленного рефлекса при раздражении мозжечка. а — раздражение передней мозжечковой ножки; б — раздражение латерального отдела ядра покрышки. Сверху вниз: запись коленного рефлекса, отметка раздражения; цифры — частота стимулов ■ герцах.

жения; при раздражении фастигиальных ядер нужны меньшие величины напряжения. Последней закономерности в наших экспериментах установить не удалось.

С возрастанием частоты раздражения в большинстве случаев наблюдалось увеличение степени устойчивости тормозного эффекта (рис. 1 и 2). В преобладающей части опытов оптимальной частотой для получения отчетливого угнетения амплитуды коленного

рефлекса была частота ≈ 300 гц, что хорошо согласуется с литературными данными (Моруцци, 1950; Коелла, 1953). Торможение коленного рефлекса было билатеральным, однако больше выражено на ипсилатеральной стороне.

Иногда при раздражении мозжечка помимо торможения коленного рефлекса, наблюдалось небольшое тоническое сокращение экстензора (рис. 1).

После прекращения раздражения амплитуда коленного рефлекса быстро восстанавливалась к исходному уровню, в некоторых случаях с явлениями «отдачи».

В 10 опытах с промедолом (из 12) введение анальгетика сопровождалось полным исчезновением тормозной реакции, которая подчас даже сменялась облегчением.

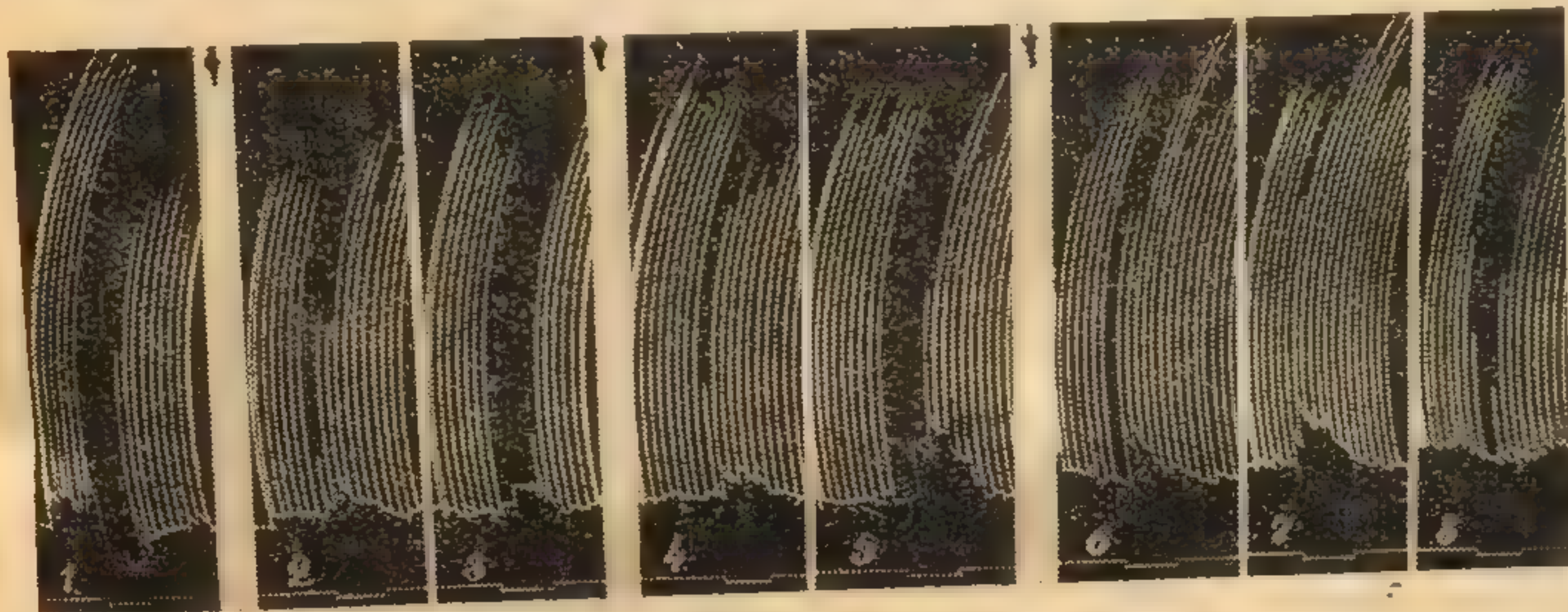


Рис. 2. Влияние возрастающих доз промедола на течение торможения при постепенном повышении напряжения (электрод в ядре покрышки).

1 — норма; раздражение 17 в; 2 — после 5 мг/кг промедола (17 в); 3 — то же при раздражении 19 в; 4 — после повторного введения 3 мг/кг промедола (19 в); 5 — то же при раздражении 21 в; 6 — после дополнительного введения 3 мг/кг промедола (21 в); 7 — через 15 минут (21 в); 8 — через полтора часа (21 в).

На рис. 1, а, представляющем типичный опыт с промедолом, обращает на себя внимание тоническое сокращение экстензора, значительно уменьшающееся после введения вещества; при частоте 100 гц виден небольшой облегчающий эффект.

В 2 опытах промедол почти полностью снял тормозной эффект при частоте 200 гц, и совершенно не повлиял на торможение при 300 гц (рис. 1, б).

На рис. 2 приведен опыт, иллюстрирующий зависимость между степенью тормозной реакции и величиной напряжения. При напряжении в 17 в наблюдается четкое угнетение амплитуды коленного рефлекса, которое почти полностью устраняется промедолом в дозе 5 мг/кг. Дальнейшее увеличение напряжения до 19 в вновь вызывает выраженную тормозную реакцию, исчезающую после дополнительного введения 3 мг/кг промедола. Последующее повышение напряжения (до 21 в) опять сопровождается ясно выраженным тормозным эффектом.

Неожиданный результат дали опыты с морфином, который в половине случаев не повлиял на течение торможения; больше того, в 2 опытах было отмечено углубление тормозной реакции. Однако промедол, введенный на этом фоне, устранил тормозную реакцию.

В одном случае морфин полностью предотвратил развитие торможения, но в остальных опытах действие его было менее отчетливым.

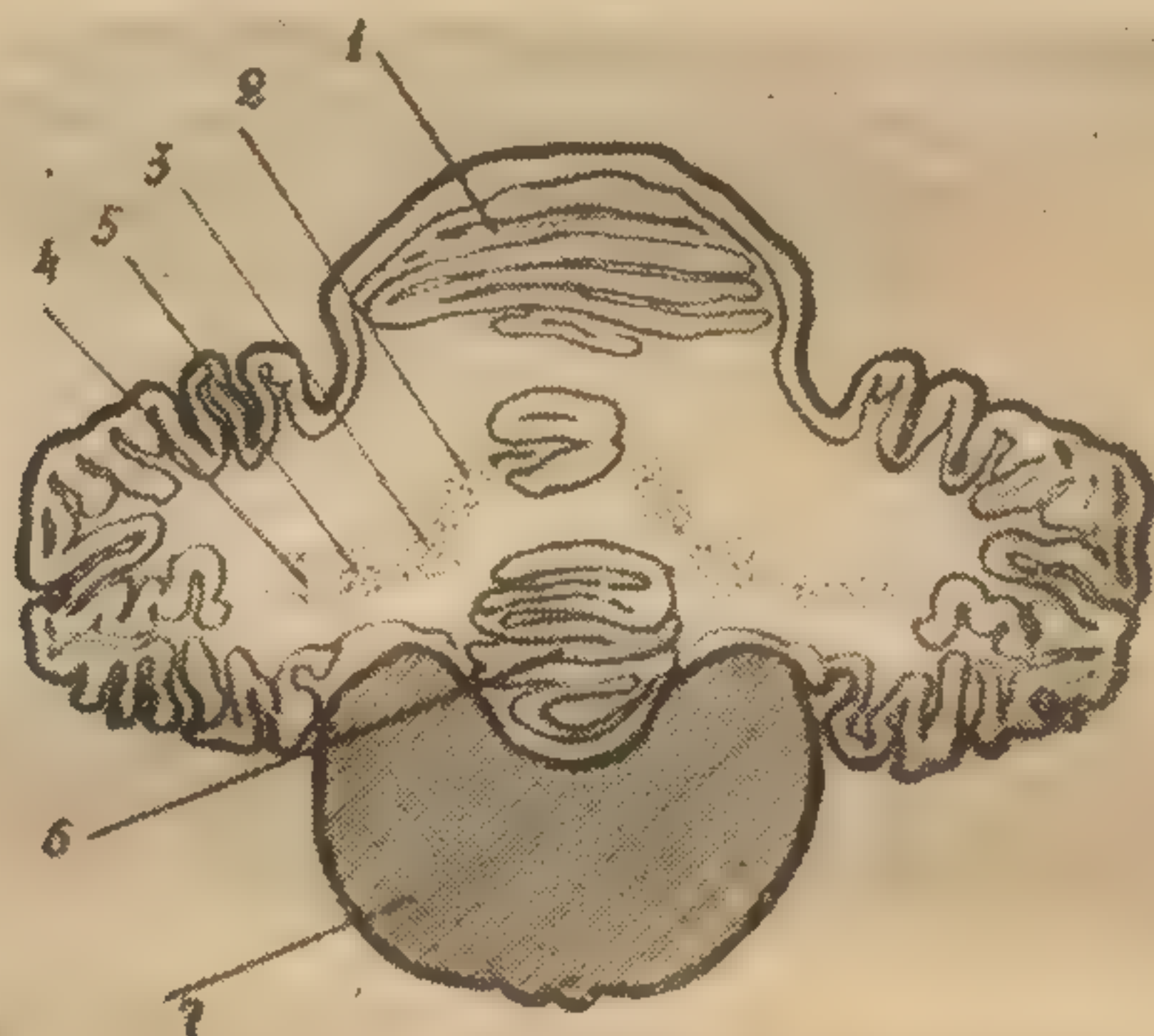


Рис. 3. Схематическое изображение фронтального разреза мозжечка кошки.

1 — кора пирамидной долики; 2 — ядро покрышки; 3 — шаровидное ядро; 4 — зубчатое ядро; 5 — пробковидное ядро; 6 — язычок — задний отдел коры червя; 7 — продолговатый мозг.

В нескольких опытах наблюдалось заметное понижение амплитуды коленного рефлекса после введения морфина, между тем как на децеребрированных и люмбальных препаратах существенных изменений в величине амплитуды не отмечалось (Круглов, 1955; Вальдман, 1957). Механизм этого явления представляется нам неясным.

Гистологическое исследование (рис. 3) показало, что в большинстве случаев тормозной эффект возникал при раздражении передней мозжечковой ножки и ядра покрышки (в обоих случаях по 5 опытов), в 3 опытах электрод находился в коре червя, в 5 — в области коры пирамидной долики и в 2 случаях — в латеральной части фастигиальных ядер на границе с шаровидным ядром.

На приведенной ниже таблице сопоставляется результат действия анальгетиков на течение тормозного процесса и локализация места раздражения мозжечка.

Влияние анальгетиков на течение тормозного процесса в зависимости от локализации раздражения

Локализация электрода	Морфин	Промедол
Передняя мозжечковая ножка	00	0 ++
Ядро покрышки	— —	+++
Латеральный отдел ядра покрышки	—	+
Кора червя		+++
Кора пирамидной доли	— 0 +	0 +

Обозначения: + полное уничтожение тормозного эффекта после введения анальгетика;

— анальгетик не повлиял на течение торможения;

0 частичный эффект от действия анальгетика.

Каждый значок — отдельный опыт.

Обсуждение результатов

Сопоставление фактов, полученных в результате работы, свидетельствует о различном влиянии на изучаемую нами физиологическую модель таких похожих по своему действию анальгетиков, как морфин и промедол. В то время, как промедол частично или полностью во всех опытах устранял степень торможения коленного рефлекса при раздражении мозжечка, морфин повлиял лишь в половине случаев, а в 2 опытах даже углубил тормозной эффект.

Тормозные влияния со стороны полушарий и червя мозжечка поступают к клеткам бульбарной ретикулярной формации мозгового ствола не прямо, а через посредство мозжечковых ядер. Пользуясь электроэнцефалографической методикой, Снайдер, Маккаллох и Мэгоун (1949) показали, что тормозной эффект, возникающий при раздражении передней и пирамидной долек, а также червя мозжечка, связан с активацией ядер покрышки и вторичным возбуждением ретикулярной формации ствола. Их данные подтверждаются многими исследователями (Снайдер, 1952; Спраг и Чемберс, 1953; Моруцци и Помпейяно, 1955). Система: кора червя — фасцигальные ядра является филогенетически наиболее древней эфферентной частью мозжечка, соответствующей по своей функции экстрапирамидной регуляции движений (Чемберс и Спраг, 1955). От покрышковых ядер к продолговатому мозгу нейроны идут двумя путями: прямым (tractus fastigio-bulbaris) и перекрестным (fasciculus uncinate) в составе передних мозжечковых ножек. Следовательно, в на-

ших опытах торможение коленного рефлекса возникало в основном при раздражении различных участков одной и той же системы червь—покрышковые ядра (кора червя, фасцигальные ядра, проводящие пути от них в передних мозжечковых ножках).

С чем же связан наблюдавшийся нами различный эффект промедола и морфина на тормозные реакции мозжечка? Объяснить этот факт можно двояко. Либо он вызван неодинаковой анальгезирующей силой промедола и морфина (Машковский и Ищенко, 1952; Легостев, 1952), хотя в опытах Вальдмана (1957) доза морфина 5—10 мг/кг была вполне достаточной для того, чтобы полностью снять тормозную реакцию с верхних отделов ретикулярной формации мозгового ствола, либо указанный факт связан с различным действием анальгетиков на проводящие пути от покрышковых ядер к бульбарной ретикулярной формации. Спецификой этих путей является их одновременная связь с тормозящими ретикулярными зонами ствола и вестибулярными ядрами (Пил, 1954), с которых, как известно, поступают облегчающие влияния на мотонейроны. По данным Моруцци и Помпейяно (1955), по прямому пути от фасцигальных ядер передаются преимущественно тормозящие влияния, раздражение же перекрестного чаще всего ведет к повышению позного тонуса. Неодинаковой степенью действия морфина на прямой и перекрестный пути можно было бы объяснить отмеченное в нескольких случаях углубление тормозной реакции после введения этого анальгетика. Подобное толкование полученных данных требует, однако, дальнейшего экспериментального подтверждения.

Полученные факты лишены раз свидетельствуют о строго специфической чувствительности различных образований центральной нервной системы к тем или иным фармакологическим веществам.

Effect of Morphine and Promedole on the Cerebellum Inhibition of the Knee Jerk

E. B. Arushanian

In decerebrated and anesthetized (nembutal) cats a monopolar stimulation of various points of the cerebellum was performed by means of rectangular pulses of various frequency with microelectrodes. The knee jerk was recorded.

Promedole (5 mg/kg) avoided the inhibition of knee jerk elicited by stimulating the cerebellum; morphine (5—10 mg/kg) proved to be ineffective in most experiments.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОНОВ
РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ
ОБЛАСТЕЙ

В.

Экспериментальные исследования показали, что искусственные системы над другими (раздражающие некоторые патологические влияния, углубляющие признаки спастического пареза и гипертонии, судороги и др.).

Поскольку в патогенезе эпилепсии при лечении различными препаратами (Турнер и др., 1955 и др.) имеют значение различные области мозга, то исследование влияния различных областей мозга на эпилепсию имеет большое диагностическое значение.

Поставлено 60 опытов на 10 животных с введением 5 мг морфина в вену. Для доступа к IV желудку у животных с помощью

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЛЕГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА РАЗЛИЧНЫЕ ОТДЕЛЫ ОБЛЕГЧАЮЩИХ И ТОРМОЗЯЩИХ ОБЛАСТЕЙ МОЗГОВОГО СТОЛА

В. П. Лебедев

Экспериментальные исследования физиологической роли облегчающих и тормозящих систем ретикулярной формации мозгового ствола показали, что искусственно вызванным преобладанием одних систем над другими (раздражение, разрушение) удается моделировать некоторые патологические состояния. Таким способом, исключая тормозящие влияния, удается получить у животного состояние мышечной гипертонии, сухожильной гиперрефлексии, напоминающие признаки спастического паралича у человека (Линдслей, Шрейнер и Мэгоун, 1949; Шрейнер, Линдслей и Мэгоун, 1949).

Терапевтическое применение аминазина в психиатрической и неврологической практике определенно указывает на его эффективность при лечении различных форм мышечных гипертоний и гиперкинезов (Турнер и др., 1956; Денхоф и Холден, 1955; Басмайан и Сцатмари, 1955 и др.).

Поскольку в патогенезе этих нарушений имеют значение нисходящие активирующие влияния, представлялось интересным изучить влияние аминазина и некоторых других веществ на эффекты раздражения различных областей ретикулярной формации, активирующих и тормозящих моторную активность, в качестве примера которой был избран диагностически важный коленный рефлекс.

Методика

Поставлено 60 опытов на кошках под уретановым наркозом (1,0—1,2/кг) с введением 5 мг/кг нембутала ($\frac{1}{8}$ наркотической дозы) или вообще без наркоза.

Для доступа к IV желудочку удалялся мозжечок. Механографически регистрировался ритмично вызываемый коленный рефлекс. Униполярное раздражение мозгового ствола производилось с помощью микроэлектродов (нихромовая проволока со стеклянной

изоляцией толщиной 30—80 μ) прямоугольными стимулами с частотой 100—150 гц, напряжением 1,5—2,5 в (дифферентный электрод-катод), продолжительностью одного стимула — 2 мсек. Локализация раздражения определялась путем электролитического разрушения с последующим изготовлением серийных срезов на замораживающем микротоме.

Результаты опытов и их обсуждение

Как показано на схеме ромбовидной ямки (рис. 1), облегчение коленного рефлекса можно получить при раздражении области вестибулярных ядер (медиального и латерального). В этих случаях

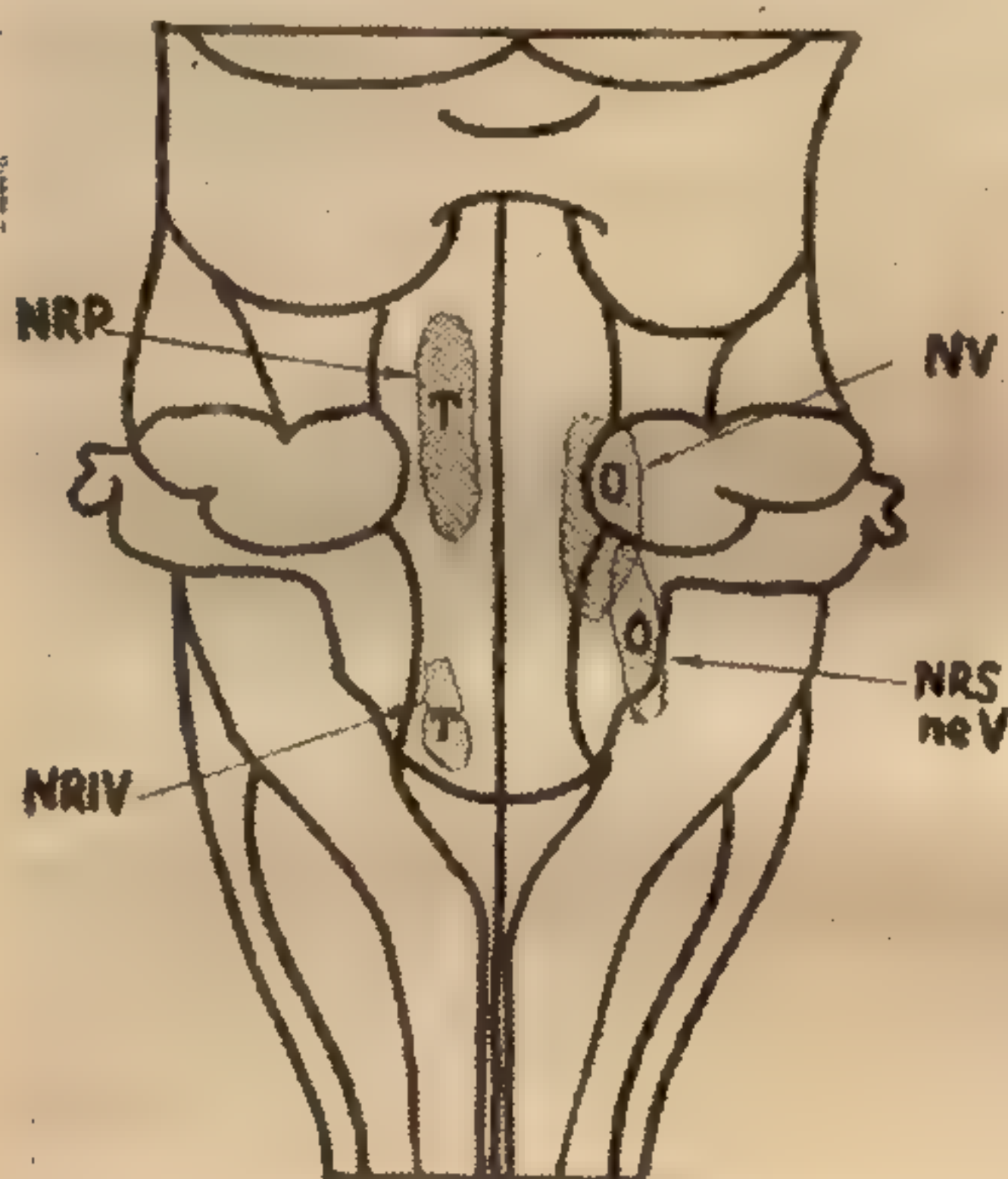


Рис. 1. Схематическое изображение дна ромбовидной ямки (вид сверху).

Очерчены области, раздражение которых вызывает облегчение (O) и торможение (T) коленного рефлекса. Аминазин снимает эффект раздражения заштрихованных областей. NV — вестибулярные ядра; NRSneV — ядро тройничного нерва; NRP — ретикулярное ядро моста; NRIV — нижнее ретикулярное вентральное ядро.

уже в дозе 0,5 мг/кг (рис. 3, А). Торможение при раздражении nucl. hypothalamicus dorsomedialis снимается аминазином в этой же дозе.

Торможение, возникающее при раздражении nucl. reticularis inferior ventralis, оказалось совершенно нечувствительным к действию аминазина (рис. 3, Б) во всех испытанных дозах. Уместно отметить, что оно не могло быть изменено под влиянием ни одного из изучаемых веществ: нембутала и уретана, морфина и фенадона, симпатолитина и эрготина, скополамина и арпенаала.

В этих случаях аминазин в дозах 0,5—1,5 мг/кг в большинстве опытов уменьшал или полностью снижал проявление облегчения (рис. 2, А). Амплитуда коленного рефлекса почти не изменяется при условии медленного или дробного введения препарата. Облегчение, вызываемое раздражением nucl. hypothalamicus lateralis, также снимается аминазином. Облегчение коленного рефлекса, возникающее в случае раздражения зон II области чувствительных ядер тройничного нерва (nucl. radialis spinalis), оказалось очень стойким по отношению к действию веществ. Оно не снимается аминазином, мепазинном, скополамином, симпатолитином, арпенаалом, но угнетается нембуталом (рис. 2, Б).

В отношении тормозящих влияний, полученных при раздражении nucl. reticularis pontis, tr. reticulo-spinalis medialis аминазин оказался очень активным

Рис. 2. Влияние аминазина на эффект раздражения зон II области чувствительных ядер тройничного нерва. А — облегчение коленного рефлекса при раздражении nucl. radialis spinalis; Б — угнетение эффекта при раздражении nucl. radialis spinalis.

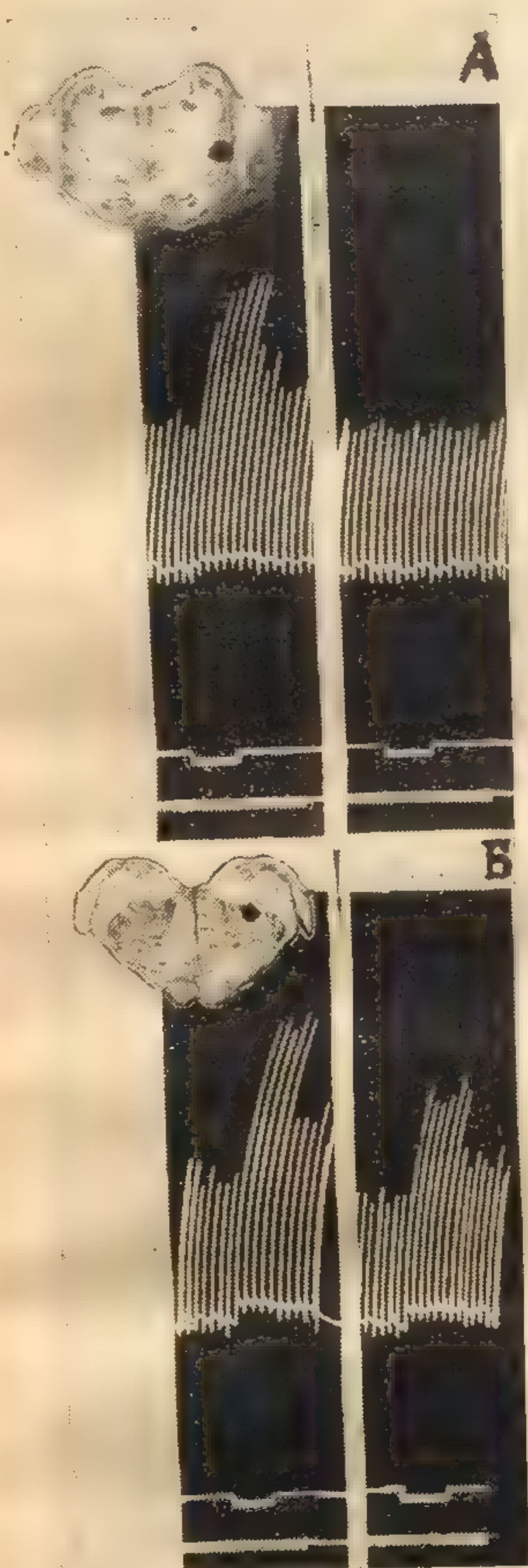


Рис. 2. Влияние аминазина на эффект раздражения различных облегчающих зон.

А — блокирование аминазином облегчения при раздражении вестибулярного комплекса; Б — отсутствие эффекта аминазина при раздражении области ядер тройничного нерва.

Обозначения (сверху вниз): запись коленного рефлекса, отметка раздражения, отметка времени (1"). Стрелка — введение 0,5 мг/кг аминазина. В рамке — схема положения электрода.

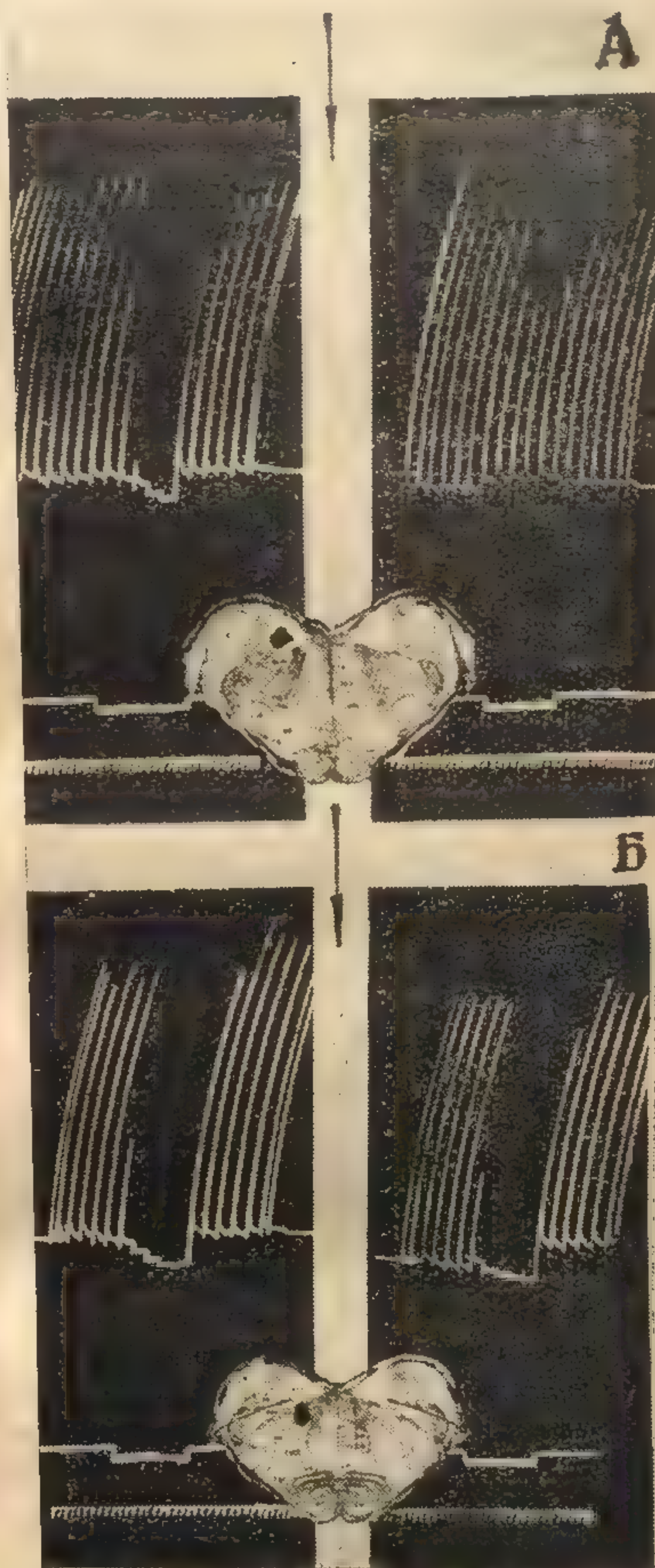


Рис. 3. Неодинаковое действие аминазина (0,5 мг/кг) на эффект раздражения различных тормозящих зон.

А — ретикулярных ядер моста; Б — нижнего ретикулярного вентрального ядра продолговатого мозга. Обозначения те же, что на рис. 2.

В некоторых опытах изучалось действие мепазина на эффект раздражения облегчающих зон. Оказалось, что мепазин обладает гораздо меньшей активностью по сравнению с аминазином (рис. 4).

Обобщая приведенные факты, следует отметить, что, как правило, аминазин влияет на облегчение и торможение при раздражении более ростральных отделов, не влияя на таковые при раздражении более каудальных (рис. 1).

При рассмотрении полученных данных обращает на себя внимание факт различного отношения изучаемых эффектов, внешне сход-

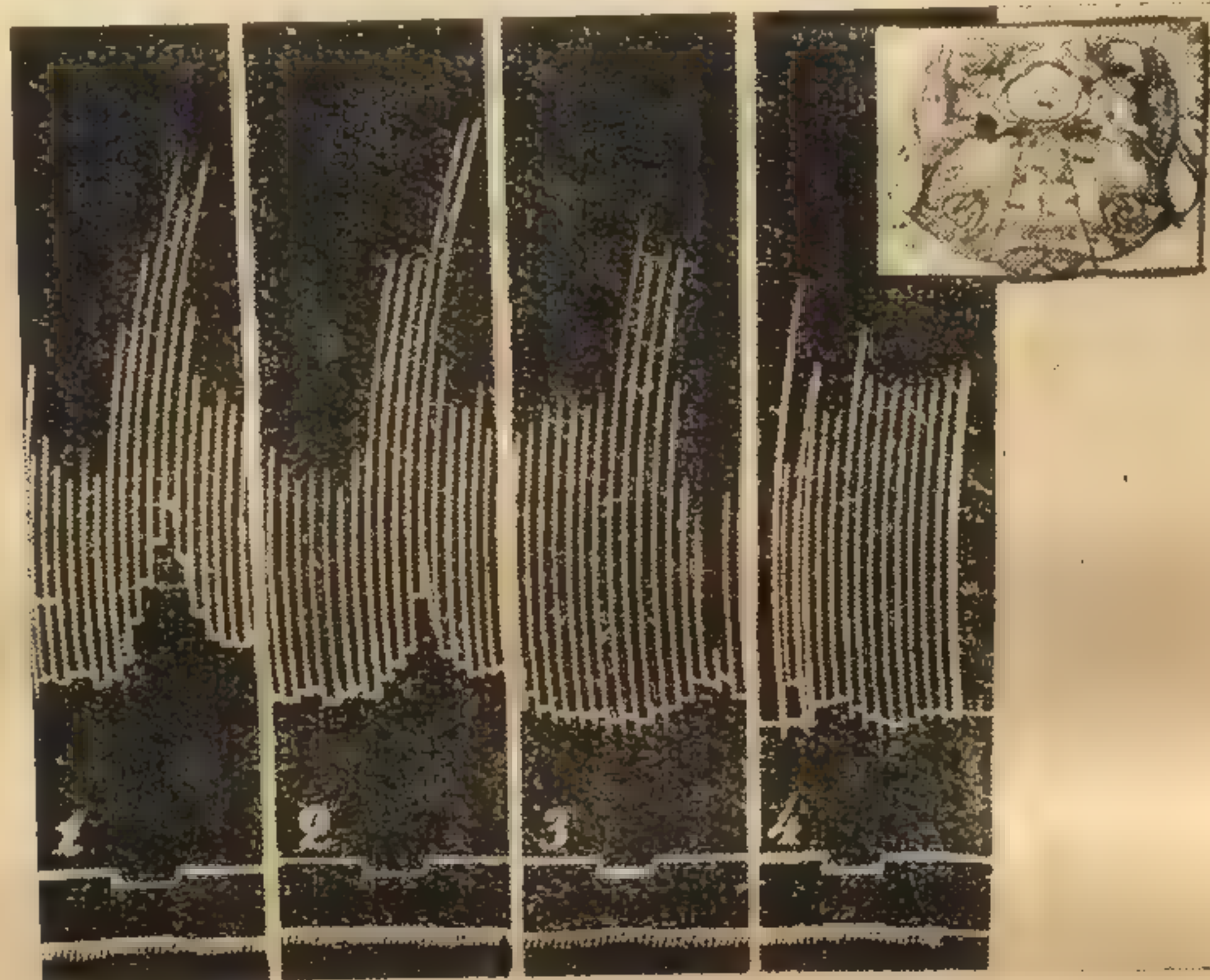


Рис. 4. Сопоставление силы действия мепазина и аминазина. Последний в меньшей дозе оказывает более выраженный эффект.

1 — норма; 2 — после 1 мг/кг мепазина; 3 — после 2 мг/кг мепазина; 4 — после 0,5 мг/кг аминазина.

ных, но получаемых при раздражении различных отделов мозгового ствола, к одному и тому же веществу. Однако даже при раздражении области вестибулярных ядер, в частности медиального ядра Швальбе, действие аминазина проявляется не всегда.

Учитывая это, в опытах с раздражением области вестибулярных ядер в случаях, когда был неэффективен аминазин, использовался скополамин. После введения скополамина эффект облегчения, оставшийся почти без изменения под влиянием аминазина, был полностью снят (рис. 5, А). В других опытах, когда скополамин оказывался неэффективным, введенный на этом фоне аминазин давал выраженный эффект (рис. 5, Б). Таким образом, различные отделы нисходящей активирующей системы имеют неодинаковое отношение к одному и тому же веществу, а в одних и тех же областях имеются элементы, чувствительные к разным веществам. Эти факты

творят с...
ошей системы...
физиологический...
активировать...



Рис. 5. Сопоставление действия скополамина и аминазина на кинематографическую запись.

назина или скопол...
при гиперкинезах...
я пр. (Брэнд, Харри...
Салерно, 1955; Де...
результат дает их...
На основании...
фактов раздра...

говорят о физиологической неоднородности нисходящей активирующей системы. Однако эти различия до сих пор не были определены физиологическими методами. Наличие в одной и той же области активирующей системы элементов, чувствительных к действию ами-

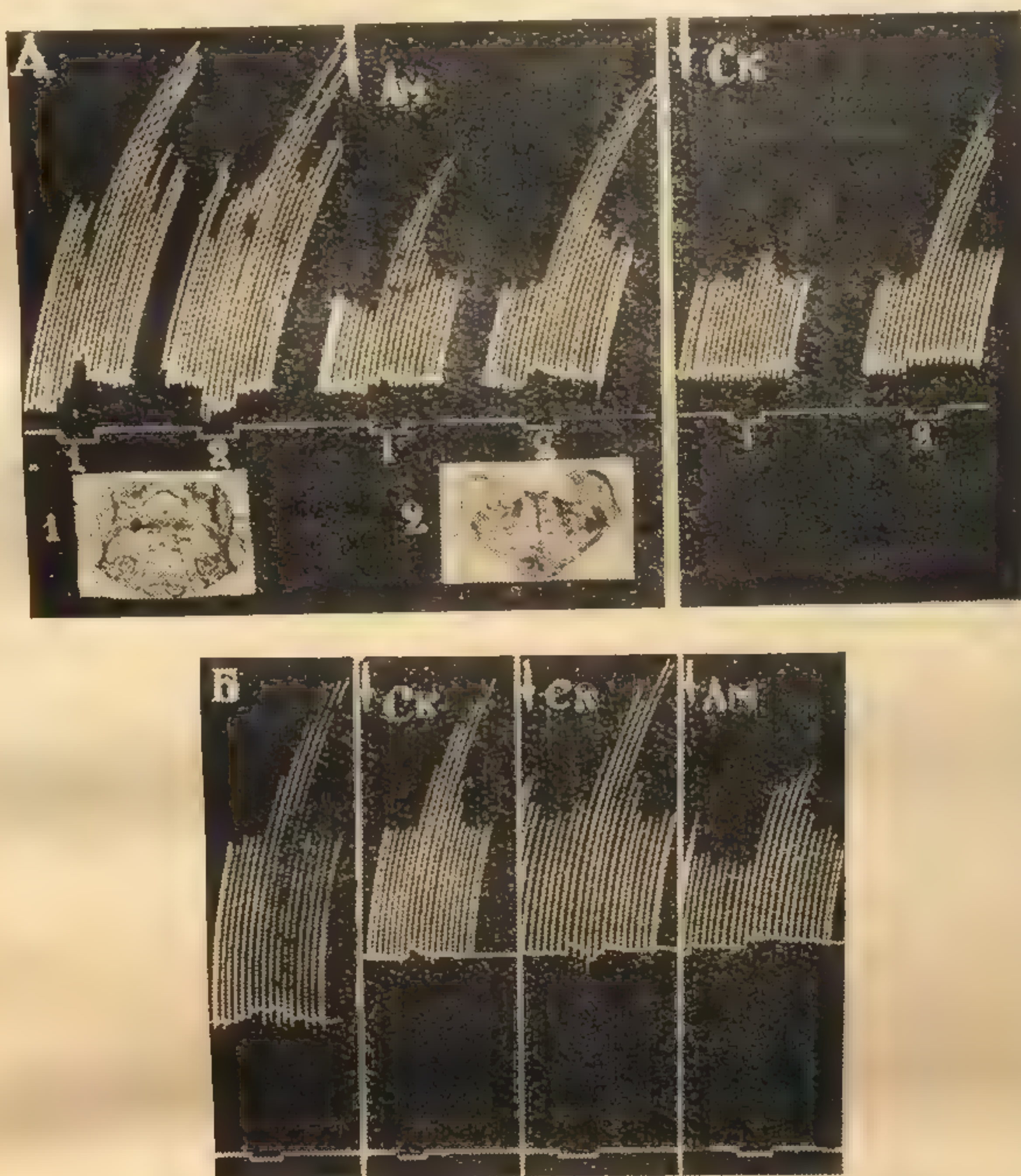


Рис. 5. Сопоставление действия 1 мг/кг аминазина (Ам) и 1 мг/кг скополамина (Ск). Выраженный эффект скополамина на фоне слабого действия аминазина (А) и обратные отношения (Б). Цифрами на кимограмме А обозначены 2 электрода в мозговом стволе и соответствующий им гистологический контроль.

назина или скополамина объясняет, эффективность этих соединений при гиперкинезах, вестибулярных расстройствах, морской болезни и пр. (Брэнд, Харрис, Борисон и Гудмен, 1954; Главиано и Ванг, 1955; Салерно, 1955; Демаар, 1956). Возможно, что лучший клинический результат дает их рациональная комбинация.

На основании того, что аминазин более активен в отношении эффектов раздражения более ростральных отделов, можно пред-

положить, что в данном случае аминазин действует угнетающе на ретикулярную формацию моста, мало влияя на таковую продолговатого мозга. Периферический эффект аминазина обусловлен его адренолитическим действием. Этими свойствами аминазина можно было бы объяснить его центральное действие, поскольку известно (Дель, Бонвалэ и Хибель, 1955), что адреналин и адренергические системы играют определенную роль в функционировании восходящей активирующей системы мозгового ствола. Определение нор-

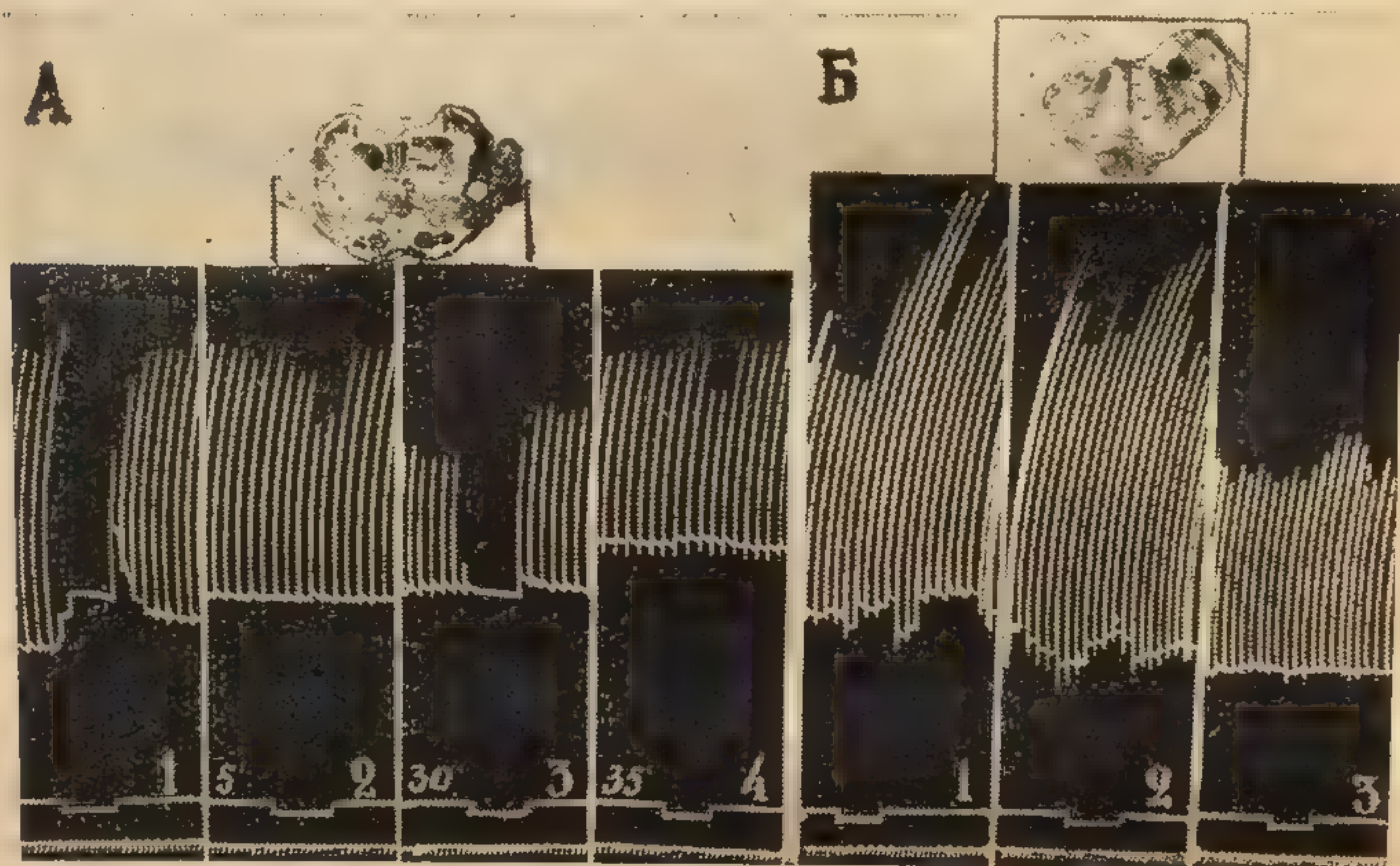


Рис. 6. Сопоставление действия симпатолитина и аминазина.

А — кратковременное действие симпатолитина на торможение, не совпадающее с его длительным адренолитическим действием. Последующее действие аминазина. 1 — норма; 2, 3 — после 5 мг/кг симпатолитина; 4 — после 0,5 мг/кг аминазина.
Б — блокирование симпатолитином облегчения, не изменившегося при действии адреналина. 1 — норма; 2 — после 0,2 мг/кг адреналина; 3 — после 5 мг/кг симпатолитина.

адреналина в области топографического распределения активирующей системы показывает его высокое содержание (Фогт, 1953, 1954).

Мепазин, обладающий более слабыми по сравнению с аминазином адренолитическими свойствами (Харкевич, 1957), оказался и в отношении влияния на явление облегчения заметно менее активным.

Однако при сопоставлении действия аминазина и симпатолитина выяснилось, что симпатолитин, если и уменьшает проявление торможения коленного рефлекса, то продолжительность такого эффекта невелика (рис. 6, А), и то время как его адренолитические свойства проявляются в организме даже через много часов после введения (Хаунина, 1953). Введенный на этом фоне аминазин проявляет свое действие.

Симпатолитин оказался способным блокировать облегчение коленного рефлекса, хотя адреналин ■ не усиливал этого облегчения (рис. 6, Б).

В отношении адреналина следует сказать, что примененный ■ нескольких опытах, он не вызывал усиления облегчения.

Сопоставляя эти факты с данными Хольцбауэр ■ Фогт (1954), ■ исследованиях которых аминазин в дозе до 25 мг/кг не угнетал симпатического возбуждения гипоталамуса, следует думать, что в центральном действии аминазина его аденолитические свойства не играют основной роли.

ВЫВОДЫ

1. Нисходящая активирующая и тормозящая системы имеют ■ своих различных отделах различную чувствительность к аминазину и некоторым другим веществам, что свидетельствует об их физиологической неоднородности.

2. Аминазин действует угнетающе на отделы нисходящих тормозной и активирующей систем, лежащих в ретикулярной формации моста.

3. Следует допустить отсутствие связи между аденолитическими свойствами аминазина ■ его центральным эффектом.

Effect of Neuroplegic Drugs on Different Points of Facilitating and Inhibitory Areas of the Brain Stem

V. P. L e b e d e v

In cats (urethane or subanesthetic dose of nembutal or unanesthetized) the effect of aminazine, scopolamine and other drugs on facilitation and inhibition of knee jerk by stimulation of different areas of the brain stem (microelectrodes, histological control) was studied. Facilitation and inhibition, evoked by stimulation of reticular formation of the pons were blocked by aminazine. Scopolamine was potent in some cases of stimulation of areas of vestibular nuclei accompanied by facilitation of knee jerk and remaining unchanged under the effect of aminazine. Aminazine did not produce any effect on facilitation and inhibition in stimulating medulla oblongata.

Sensitivity of a various range of different levels of descending activating system to the same drug and formations of one level to different drugs show the physiological heterogeneity of descending activating system.

Comparing the effect of aminazine and sympatholite a conclusion may be drawn that in case of aminazine the effect studied does not depend upon its adenolectic properties.

О МЕХАНИЗМЕ ОБЛЕГЧАЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ АНАЛГЕТИКОВ НА СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ

Г. В. Ковалев

В литературе имеются указания на ряд «стимулирующих» компонентов в действии анальгетиков. Большинство авторов объясняет указанный феномен с точки зрения «растормаживания» нижележащих отделов головного мозга. Так, повышение тонуса блуждающего нерва Аллен, Мэрфи и Мик (1945) связывают с освобождением (release) соответствующих центров от коркового угнетения. В том же плане Рихтер и Патерсон (1932) рассматривают повышение хватательного рефлекса у обезьян, а Леймдорфер (1948) — возникновение хвостовой реакции мышей после инъекции морфина. По данным Брекенриджа и Хоффа (1952), морфин вызывает такие же изменения в характере дыхательных движений у собак, как и децеребрация. Авторы считают, что анальгетик угнетает депрессорные (угнетающие) системы мозгового ствола с последующим облегчением автономных функций.

Согласно литературным данным (Кругликова-Львова, 1953) и нашим наблюдениям, морфин, промедол и фенадон при механическом раздражении интероцепторов вызывают увеличение прессорной реакции.

В настоящей работе с целью выяснения механизма указанного облегчающего эффекта исследовалось влияние морфина и промедола на сосудистые реакции, возникающие при поочередном раздражении 2 областей: прессорной зоны ретикулярной формации продолговатого мозга (Александр, 1946, рис. 1) и интероцепторов мочевого пузыря.

Методика

Опыты проводились на наркотизированных (уретан 1,2/кг) кошках и ненаркотизированных животных с перерезкой мозга на уровне перекреста зрительных нервов, задних бугров четверохол-

мидия, середины моста и нижнего края продолговатого мозга. Во всех случаях для удобства введения электродов у животных предварительно удалялся мозжечок.

Униполярное раздражение мозгового ствола производилось посредством микроэлектродов (80 μ) с частотой 50 гц, продолжительностью импульса 1 мсек и напряжением 5—10 в. Положение электродов контролировалось путем электролитического разрушения участка раздражения и последующего изготовления серийных срезов на замораживающем микротоме.

Раздражение механорецепторов мочевого пузыря производилось путем его раздувания воздухом в течение 25—30 секунд. Давление (в наших опытах 60—80 мм рт. ст.) измерялось при помощи ртутного манометра.

Исследуемые вещества вводились внутривенно в 1% растворах в дозах: морфин — 5 мг/кг, промедол — 3,5 мг/кг.

Результаты опытов и их обсуждение

У наркотизированных животных морфин и промедол в указанных выше дозах оказывали однотипное влияние на сосудистые реакции.

Они усиливали и удлиняли прессорные реакции, возникающие при раздражении как прессорной зоны ретикулярной формации, так и мочевого пузыря. Для иллюстрации приводим кимограмму опыта (рис. 2), демонстрирующую действие промедола у наркотизированных кошек. На рис. 2 можно видеть, что прессорная реакция, возникающая при раздражении ретикулярной формации, после введения промедола увеличилась в 2½ раза, а рефлекс с мочевого пузыря — в 2 раза (б). С целью контроля в этом опыте через 60 минут после первой инъекции, когда эффект действия промедола умень-

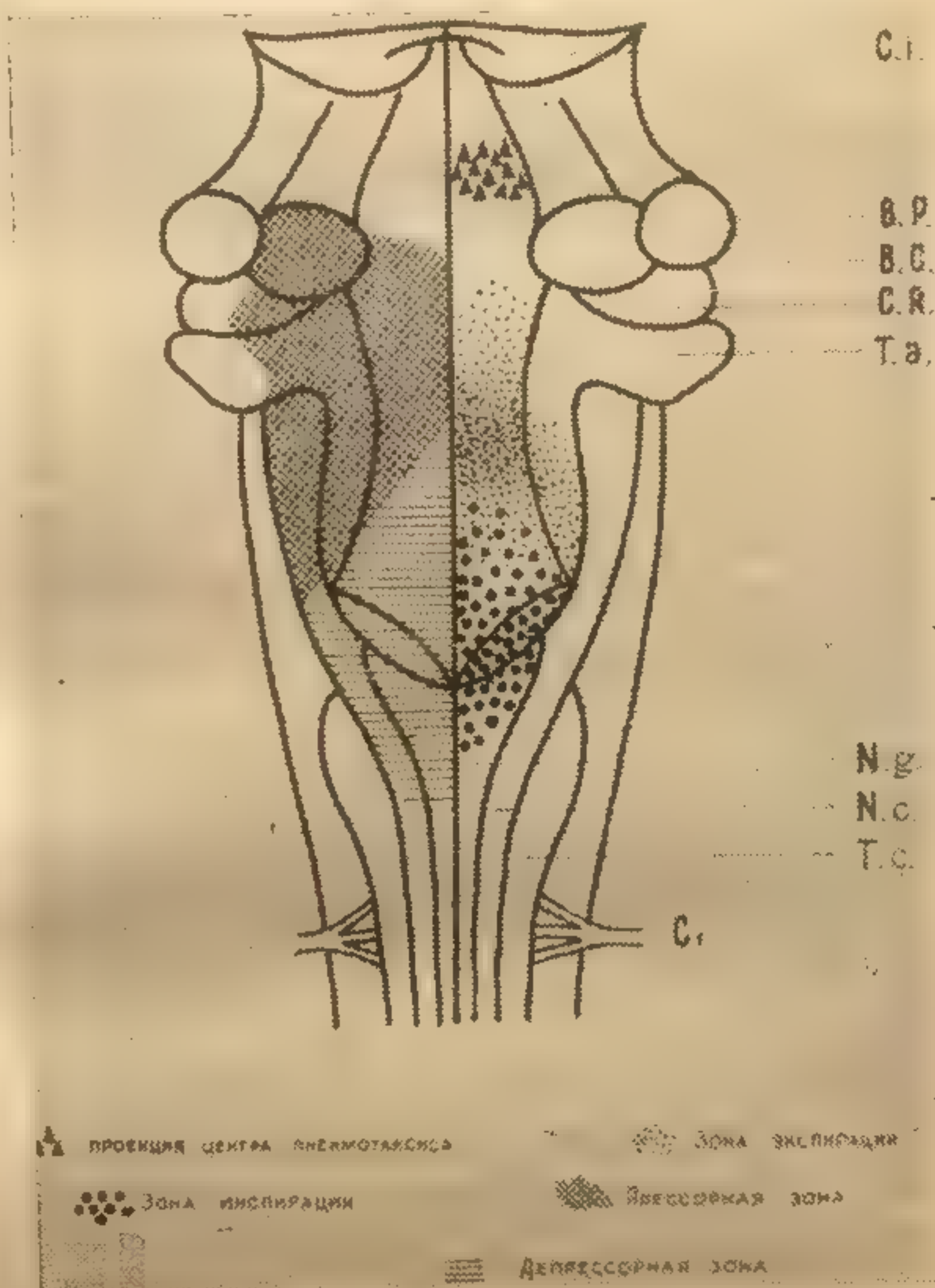


Рис. 1. Локализация дыхательных «центров» (справа), прессорной и депрессорной зон (слева) у кошки (вид сзади, при удаленном мозжечке).

C. i. — col. inf.; B. P. — brach. pont.; B. C. — brach. conjunct.; C. R. — corp. rest.; T. a. — tuberc. acust.; N. g. — nucl. gracilis; N. c. — nucl. cuneatus; T. c. — tuberc. ciner.; Cⁱ — nerv. cervicalis.

шился (в), анагетик был введен вторично в той же дозе (г), что привело к дальнейшему усилению прессорной реакции.

Объяснение этого факта может быть двояким: либо анагетик возбуждает отделы в центральной нервной системе, имеющие отношение к прессорным реакциям, либо он производит вторичное облегчение возникновения этих реакций вследствие устранения тормозящих влияний других отделов головного мозга (т. е. оказывает растормаживающее действие). Возможность прямого возбуждения

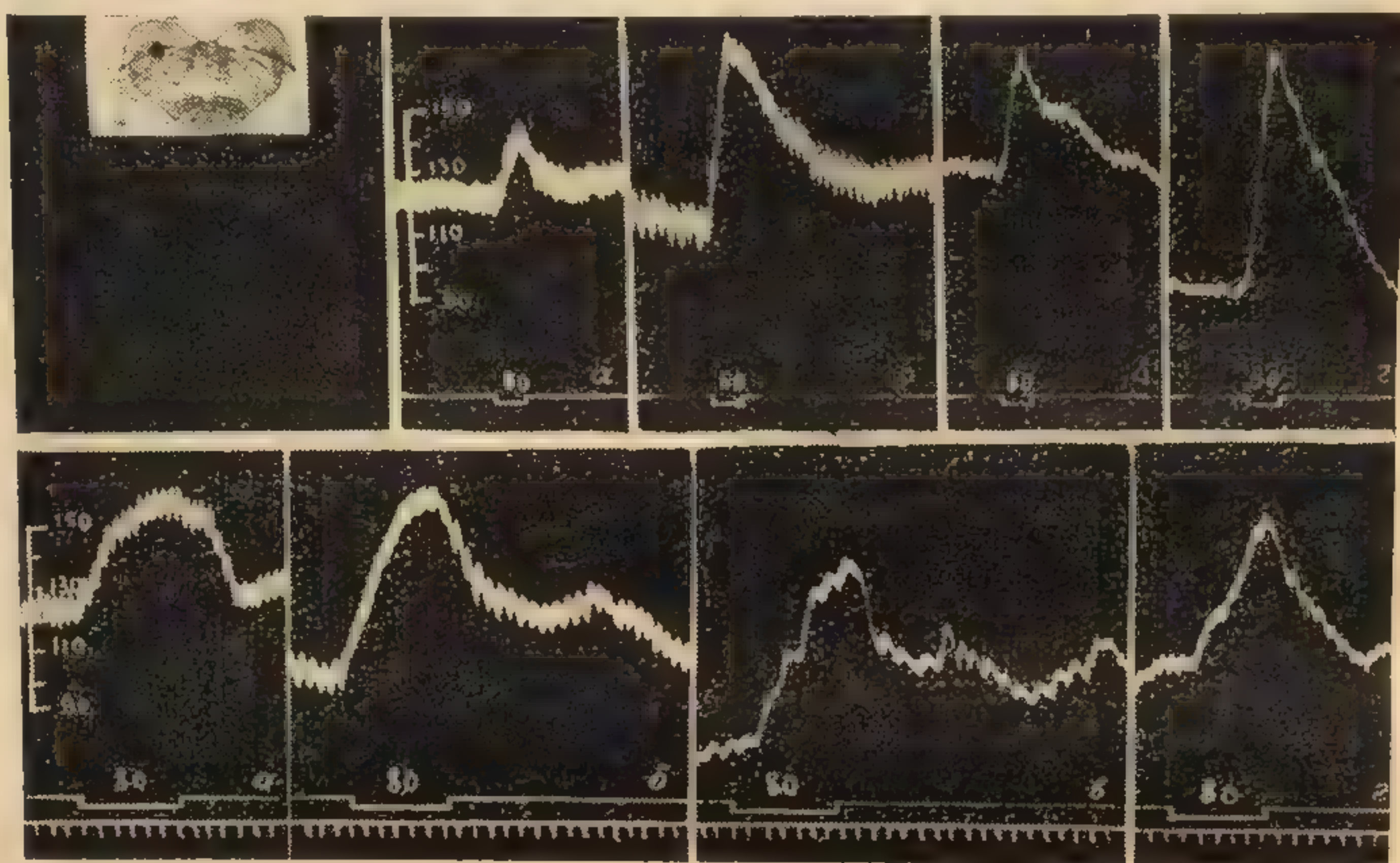


Рис. 2. Влияние промедола (3,5 мг/кг) на прессорные реакции у наркотизированных кошек при раздражении прессорной зоны (верхняя часть кимограммы) и мочевого пузыря (нижняя часть кимограммы).

Сверху вниз: кровяное давление в мм рт. ст., отметка раздражения, отметка времени — 5 секунд. В левом верхнем углу кимограммы — срез мозга с указанием точки раздражения в прессорной зоне ретикулярной формации продолговатого мозга: а — до введения промедола; б — через 15 минут после введения; в — через 30 минут; г — через 10 минут после вторичного введения промедола.

указанных зон кажется сомнительной на том основании, что артериальное давление после введения морфина и промедола в терапевтических дозах почти не меняется, а при увеличении дозы они оказывают гипотензивное действие. Поэтому более вероятным является второе предположение.

Для того чтобы выяснить, с каким отделом мозга связано наблюдавшееся усиление прессорной реакции, последующие опыты мы проводили на ненаркотизированных животных с перерезкой мозга на разных уровнях. Как известно, в последние годы был изучен отдел мозга, тесно связанный с висцеральной чувствительностью и функциями: так называемая «краевая система» (limbic system), или «висцеральный мозг» (Маклин, 1954). Указанная область тес-

Рис. 3. Влияние промедола на кошек после перерезки мозга. а и б —

устраняла облегчающего влияния реакции. На рис. 3 показаны после удаления большей части ретикулярной формации продолговатого мозга. Из литературы известно, что в ретикулярной формации продолговатого мозга, в частности в ретикулярной формации, происходит взаимодействие различных отделов мозга, в частности с висцеральной чувствительностью. В литературе (Бродо, 1944; Брукс, Гулдинг и Вилкинсон, 1937; Брукс, Гулдинг и Вилкинсон, 1937; Брукс, Гулдинг и Вилкинсон, 1937; Брукс, Гулдинг и Вилкинсон, 1937) показано, что эффект анагетиков в значительной степени зависит от состояния ретикулярной формации продолговатого мозга.

но связана со зрительным бугром и подбугорьем, мозговым стволом и спинным мозгом, с фронтальной и височной долями головного мозга. Известно также, что эта зона может оказывать тормозящие нисходящие влияния, о чем более подробно см. стр. 53.

Для выяснения роли limbic system в облегчающем эффекте анагетиков мы производили удаление значительной части переднего мозга, включающего, в частности, и эту зону (перерезка на уровне перекреста зрительных нервов). Однако указанная экстирпация не

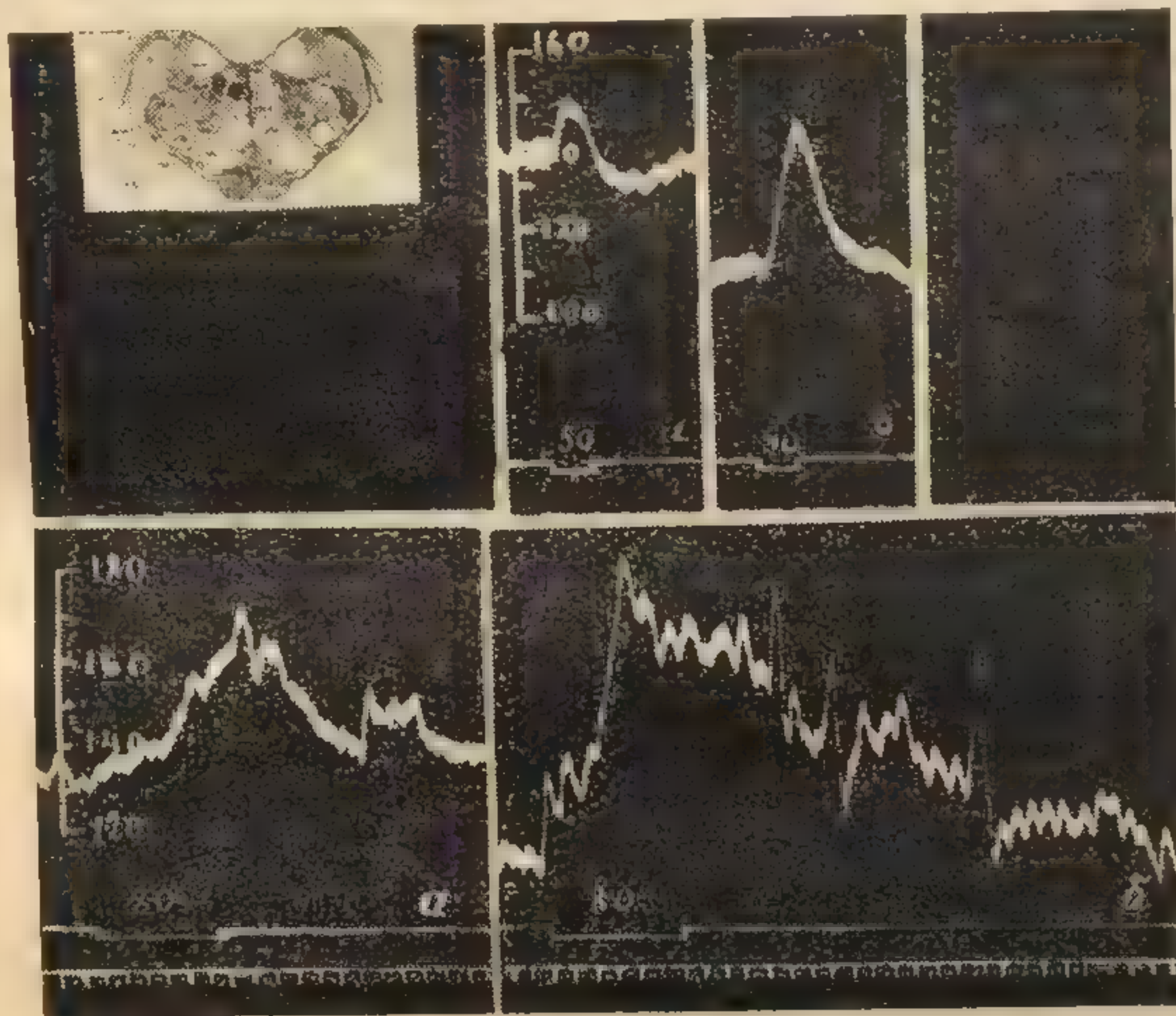


Рис. 3. Влияние промедола (3,5 мг/кг) на прессорные реакции у кошек после перерезки на уровне перекреста зрительных нервов. а и б — то же, что на рис. 2.

устраняла облегчающего влияния морфина и промедола на прессорные реакции. На рис. 3 показано усиливающее действие промедола после удаления большей части переднего мозга. Полученные данные позволяют считать, что наблюдаемый эффект не связан с влиянием анагетиков непосредственно на висцеральный мозг, а зависит от их действия на другие образования в центральной нервной системе.

Из литературных данных известно, что морфин, влияя на гипоталамус, оказывает стимулирующее действие на вегетативные реакции, проявлением чего является гипергликемия (Бодо и Брукс, 1937; Брукс, Гудвин и Вилард, 1941), антидиуретическое действие (Бодо, 1944), повышение чувствительности механизмов теплоотдачи (Хемингуэй, 1939). Поэтому можно было думать, что облегчающий эффект анагетиков является следствием повышения возбудимости

симпатического отдела нервной системы (прямо или в результате растормаживания). Но при исследовании действия анальгетиков на прессорные реакции у животных с удаленными гипоталамической и таламической областями (перерезка на уровне задних бугров четверохолмия) результат оказался аналогичным двум предыдущим сериям опытов: выяснилось, что облегчающее действие морфина и промедола полностью сохраняется.

Во всех вышеописанных опытах оставались неповрежденными прессорные зоны ретикулярной формации продолговатого мозга (см. рис. 1), т. е. того субстрата, с которым связано возникновение прессорной реакции. Поэтому в следующей серии опытов была проведена перерезка на уровне середины моста (с разрушением, таким образом, части прессорной зоны ретикулярной формации). При этом наблюдались следующие изменения: прессорная реакция при раздражении ретикулярной формации не развивалась, а в некоторых опытах наблюдалась депрессорная; при раздувании мочевого пузыря прессорный рефлекс в большей части опытов отсутствовал. Облегчающее действие морфина и промедола в этих опытах не проявлялось.

В опытах на спинальных животных производилось лишь раздувание мочевого пузыря, которое вызывало очень незначительное повышение кровяного давления. После введения морфина или промедола величина сосудистой реакции оставалась неизменной.

Для более полного анализа было исследовано также влияние анальгетиков на периферическое звено прессорной реакции. С этой целью проводилось раздражение прямоугольными импульсами (частота 15 гц, продолжительность 1 мсек, напряжение 5—10 в) преганглионарного ствола чревного нерва. Морфин и промедол в этих опытах не оказывали заметного влияния на величину прессорной реакции, возникающей при раздражении нерва.

Таким образом, из приведенных данных вытекают два положения: 1) прессорный рефлекс осуществляется только при сохранении прессорной зоны ретикулярной формации, что подтверждают данные Александра (1946); 2) анальгетики оказывают усиливающее влияние на прессорные рефлексы при сохранении области мозга от бугров четверохолмия до середины моста. Именно в этой области (дно IV желудочка) находится тот участок ретикулярной формации мозгового ствола, который оказывает облегчающие и тормозящие влияния не только на спинальные локомоторные реакции (Мэгоун, 1944; Мэгоун и сотр., 1946, 1947, 1950; Черкес, 1951, 1954 и др.), но и на вегетативные (Томсон и Бах, 1950). При этом следует отметить, что при сравнении карты мозгового ствола Мэгоуна и Александра обнаруживается соответствие прессорной зоны Александра области облегчающей ретикулярной формации Мэгоуна.

В свете субординационных отношений в центральной нервной системе известно, что высшие отделы головного мозга оказывают тормозящее влияние на нижележащие отделы нервного аппарата. Экстирпация различных отделов головного мозга в значительной степени усиливает те рефлексы, центральные звенья которых нахо-

дятся ниже уровня перерезки. Так, например, удаление переднего мозга облегчает висцеро-висцеральные рефлексы (Черниговский, 1949). Увеличение рефлекторных реакций в таких случаях обусловлено «растормаживанием», «освобождением» нижележащих центров.

Разобщение отделов головного мозга можно проводить не только хирургическим путем, но и с помощью фармакологических агентов. Используя аналгетики для функционального разобщения центрального аппарата, мы получили феномен облегчения прессорных реакций. Параллельное проведение экстирпации разных отделов головного мозга позволило установить уровень, при сохранении которого еще возможно облегчающее влияние морфина и промедола.

На основании полученных данных можно считать, что облегчающее влияние аналгетиков на сосудистые прессорные реакции обусловлено их угнетающим влиянием на тормозные структуры ретикулярной формации мозгового ствола и последующим растормаживанием прессорной зоны продолговатого мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе была предпринята попытка выяснить механизм облегчающего влияния аналгетиков на прессорные сосудистые реакции.

Полученные данные позволяют считать, что в основе облегчающего эффекта морфина и промедола лежит их угнетающее влияние на тормозные структуры ретикулярной формации мозгового ствола с последующим растормаживанием прессорной зоны.

On Mechanism of Facilitating Effect of Analgesics on Vascular Reactions

G. V. Kovalev

Pressor vascular reactions arising in monopolar stimulation of pressor zone of reticular formation of the brain stem and in bladder distension were recorded in cats.

Morphine (5 mg/kg) and promedole (3,5 mg/kg) activated pressor reactions in anesthetized cats (urethane) and in unanesthetized animals with their brain cut at the level of optical nerve chiasm and inferior colliculus. In dissecting the brain in the middle of the pons pressor responses did not arise.

Analgesics did not facilitate vascular response in spinal animals and on stimulation of peripheral part of n. splanchnicus.

The results obtained make evident that the facilitating effect of morphine and promedole is based on their depressing effect on inhibitory structures of reticular formation of the brain stem with succeeding release of pressor zone.

ВЛИЯНИЕ ЗВУКОВЫХ РАЗДРАЖЕНИЙ НА БОЛЕУТОЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МОРФИНА

Г. В. Ковалев

По современным данным, соотношение процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий головного мозга и других отделах центральной нервной системы зависит в значительной степени от состояния ретикулярной формации мозгового ствола («восходящей активирующей системы» мозга, по Мэгоуну). В свою очередь ее активация происходит за счет импульсов, поступающих по коллатералям от всех афферентных систем, в том числе и дистантных рецепторов.

Согласно данным зарубежных авторов (Линдслей и др., 1950; Френч и Мэгоун, 1952 и др.), изолированное разрушение передней части ретикулярной формации сопровождается изменениями в ЭЭГ, сходными с таковыми при естественном сне или наркозе. При этом у животных, подвергшихся такому оперативному вмешательству, и у людей с повреждениями в области ретикулярной формации наступают глубокие изменения нервной деятельности (акинез, повышенная сонливость и т. д.).

С другой стороны, школой И. П. Павлова с полной убедительностью доказано ослабление процесса возбуждения и развитие разлитого торможения у животных, лишенных одновременно зрительных, слуховых и обонятельных рецепторов (Галкин, 1933; Абуладзе, 1935).

Имеется ряд примеров из повседневной жизни, клинических наблюдений и экспериментальных данных, указывающих на изменение функционального состояния центральной нервной системы при различных экстероцептивных и, в частности, звуковых раздражениях. Для иллюстрации можно привести бодрящее действие музыки на утомленных людей, о котором И. М. Сеченов упоминает в своей работе «К вопросу о влиянии раздражений чувствующих нервов на мышечную работу человека»; влияние музыки на поведение животных (Догель, 1888), развитие охранительного торможения в результате перевозбуждения центральной нервной системы под влиянием

интенсивных звуковых раздражений (Ундриц и Засосов, 1935; Навяжский, 1948 и др.), активацию при звуковых раздражениях всей ретикулярной формации — от продолговатого мозга до переднего полюса таламуса (Старцл и др., 1951; Бремер и Терцуоло, 1952), приводящую к десинхронизации колебаний ЭЭГ.

Известно также, что внешние раздражения могут оказывать влияние и на развитие действия некоторых фармакологических веществ. Так, например, судорожный эффект стрихнина легко развивается под влиянием различных экстероцептивных раздражений. Внешние раздражения, повышая тонус восходящей активирующей системы, задерживают развитие действия снотворных.

Влияние экстероцептивных раздражений на анальгезирующий эффект болеутоляющих веществ, насколько нам известно, специально не изучалось. Между тем имеются основания предполагать, что внешние раздражения могут оказывать влияние на действие анальгетиков. Так, в литературе отмечается, что при небольших дозах морфина усиливаются рефлекторные ответы на внезапные стимулы и повышается острота восприятий.

В настоящей работе исследовалось влияние звуковых раздражений различной силы и высоты тона на анальгезирующее действие морфина.

Опыты проводились на белых мышах и кроликах. В опытах на мышах для нанесения болевого раздражения использовался механический метод Хаффнера (1929). Серия опытов была начата с определения величины пороговой анальгезирующей дозы морфина для мышей. С этой целью животным подкожно вводился 1% раствор морфина в дозах 5, 10 и 20 γ /г веса тела. Степень анальгезии проверялась каждые 10 минут после введения вещества по изменению реакции животного на болевое раздражение.

Как показали опыты этой серии, морфин в дозе 5 γ /г у половины из 30 животных вызвал лишь слабую анальгезию, у остальных анальгезия отсутствовала. После введения вещества в дозе 10 γ /г у большинства мышей (19 из 30) наблюдалась полная анальгезия, у 7 животных — слабая анальгезия в течение 40—60 минут и только в 4 случаях реакция на раздражение осталась неизменной. После инъекции морфина в дозе 20 γ /г у всех 30 животных наступала полная анальгезия, которая длилась почти 2—3 часа. Таким образом, пороговой анальгезирующей дозой морфина для белых мышей надо считать 10 γ /г веса тела животного, что совпадает с данными Легостева (1949), Созиной (1952) и других авторов. В дальнейшем результаты данной серии опытов служили и качестве контроля.

Во 2-й серии опытов на мышах изучалось влияние звука на болеутоляющее действие морфина. В качестве шумового раздражителя использовался зуммер, который одновременно воспроизводит тона различных диапазонов. Источником чистых тонов служил генератор (ЗГ-10), позволяющий точно дозировать силу и частоту колебаний звука. Для воспроизведения чистых тонов (2000 кол/сек, интенсив-

ностью 110 дб) в цепь был включен репродуктор, который находился на расстоянии 1 м от подопытного животного.

Каждый опыт проводился в определенной последовательности: животному наносились болевые раздражения различной силы. После 10-минутного интервала повторялись раздражения той же силы в сочетании со звуком. Затем вводился морфин в дозе 10 или 20 γ/g , на фоне действия которого в течение 2 часов с 10-минутными интервалами регистрировалась болевая реакция при звуковом раздражении и без него.

Звук зуммера до введения анагетика у всех животных вызывал повышение болевой реакции. Болеутоляющее действие морфина (10 γ/g) звук зуммера заметно ослаблял. Так, из 30 мышей только у 9 наступила полная аналгезия, в 7 случаях отмечалась слабая, а в остальных — реакция животных оставалась прежней (для сравнения с контролем см. табл. 1).

Таблица 1

Влияние морфина на болевую реакцию мышей в норме и при звуковом раздражении

Степень аналгезии	Морфин (доза в γ/g)	Без звуко- вого раздра- жения	Со звуковым раздражением	
			зуммер	2000 кол/сек
Полная	10	19	9	11
Слабая		7	7	13
Отсутствие		4	14	6
Общее число мышей		30	30	30
Полная	20	30	2	14
Слабая		—	28	13
Отсутствие		—	—	3
Общее число мышей		30	30	30

Аналогичное влияние звук оказывал и в тех опытах, когда морфин вводился в большей дозе — 20 γ/g . При этом полная аналгезия наблюдалась только у 2 животных и отличие от контроля, а у других отмечалась слабая аналгезия. Под влиянием звуковых раздражений резко менялось поведение животных: сонливое состояние, обычно наступавшее после такой дозы морфина, полностью исчезало, животные становились очень активными, они моментально реагировали на болевое раздражение, энергично грызли зажим, бегали с ним и т. д.

В опытах с раздражениями чистым тоном (2000 кол/сек) были получены следующие результаты. Звуковые раздражения до введения вещества повышали болевую реакцию мышей, а после инъекции

морфина в дозе 10 γ /г заметно понижали его анальгезирующее действие. Отчетливо изменялась под влиянием чистых тонов реакция животных на болевые раздражения и после введения 20 γ /г морфина (табл. 1). Во время звукового раздражения животные были очень возбуждены, все время бегали, прыгали, часто пищали, сонливости ни у одного животного не наблюдалось.

Таким образом, чистый тон 2000 кол/сек, так же как и шумовые раздражения зуммером, в значительной степени ослабляли болеутоляющее действие морфина.

В 3-й серии опытов на кроликах мы провели исследование влияния звуковых раздражений на болеутоляющее действие морфина при термическом раздражении. На кончик носа кролика фокусировался свет от лампы 1000 ватт. Изменяя напряжение тока с помощью включенного в цепь реостата, мы могли варьировать интенсивность подаваемого раздражения. Ответная рефлекторная реакция (поворот головы кролика) служила нам показателем болевой чувствительности животного. В момент подачи раздражения включался хронометр, с помощью которого и учитывалось время рефлекторного ответа в течение 60 секунд. Если за это время реакции не наблюдалось, то раздражение прекращалось. Вначале была определена пороговая доза морфина для кроликов. Она оказалась равной 0,5 мг/кг. Затем до введения морфина у кроликов проверялась реакция на термическое раздражение и на термическое раздражение в сочетании со звуком. Это повторялось с 10-минутными интервалами до получения исходного фона, после чего внутривенно вводился морфин в дозе, превышающей пороговую в 2 раза (1 мг/кг), и вновь проверялось состояние болевой чувствительности. Во всех опытах через 10—15 минут после введения морфина наступало увеличение времени рефлекторной реакции, а в ряде случаев она отсутствовала. Отчетливые изменения болевой чувствительности наблюдались в течение 80—120 минут, после чего чувствительность возвращалась к норме.

Звуковые раздражения зуммером и чистым тоном до введения морфина сами увеличивали болевую реакцию, а после инъекции анальгетика заметно ослабляли его болеутоляющее действие. В качестве иллюстрации приводим протокол одного из опытов (табл. 2), в котором производилось звуковое раздражение чистым тоном 2000 кол/сек.

Таким образом, данные, полученные при механическом раздражении (мышь), совпали с результатами опытов, в которых проводилось термическое раздражение (кролики).

Ослабление болеутоляющего действия морфина при одновременном присоединении звукового раздражения можно представить в свете тех изменений, которые происходят в ретикулярной формации под влиянием указанного экстероцептивного раздражения. Известно, что в клетках сетевидного образования за счет коллатералей афферентных путей происходит конвергенция различных афферентных импульсов и передача их к коре, благодаря чему и осу-

Таблица 2

Влияние морфина на болевую реакцию кролика при звуковом раздражении (чистый 2000 тон кол/сек)

Напряжение (в в)	60	70	80	90	100	Звук 2000 кол/сек
Время						
18 ³⁵						
18 ⁵⁰	—	34	24	17	13	
19 ⁰⁰	52	44	20	17	9	
19 ¹⁰	58	50	21	14	10	
19 ²⁰	36	23	25	8	5	Звук
19 ³⁰	33	26	18	12	8	Звук
19 ⁴⁵	Введение 1 мг/кг морфина					
20 ⁰⁰	—	52	43	26	20	
20 ¹⁰	24	43	25	23	18	Звук
20 ²⁰	—	54	33	22	17	
20 ³⁰	40	31	26	18	16	Звук
20 ⁴⁰	—	47	32	22	18	
20 ⁵⁰	22	29	23	19	13	Звук
21 ⁰⁰	45	40	38	21	16	
21 ¹⁰	24	25	20	15	13	Звук
21 ²⁰	36	33	22	18	12	
21 ³⁰	30	22	18	15	11	Звук
22 ⁴⁰	50	34	24	17	14	

Цифры в графах—время рефлекторного ответа в секундах.

существляется тонизирующее влияние ретикулярной формации на корковые клетки. Поэтому можно полагать, что под влиянием звуковых раздражений повышается тонус восходящей активирующей системы и вследствие этого усиливается процесс возбуждения в вышележащих отделах головного мозга.

По мнению ряда авторов, восходящая и нисходящая активирующие системы едины в функциональном отношении (Старцл, Тэйлор и Мэгоун, 1951; Мэгоун, 1954 и др.). Следствием возбуждения нисходящей активирующей системы (подробнее см. стр. 36) может являться облегчение течения рефлекторных реакций, служивших показателем болевой чувствительности. На этом фоне внешнее проявление болеутоляющего эффекта морфина менее выражено.

Полученные в настоящей работе данные следует учитывать при клиническом применении морфина.

ВЫВОДЫ

1. При изучении влияния звуковых раздражений на болеутоляющее действие морфина оказалось, что шумовые (зуммер) и звуковые (чистый тон 2000 кол/сек) раздражения значительно ослабляют анальгезирующий эффект морфина.

2. Полученные данные могут быть рассмотрены с точки зрения влияния звуковых раздражений на функциональное состояние восходящей активирующей системы.

The Effect of Sound Stimulation on Analgesic Action of Morphine

G. V. K o v a l e v

Analgesic activity of morphine in experiments on mice (methode Haffner) and rabbits (methode Hardy, Wolff and Goodel) was determined under sound stimulation (zummer and clear tone 2000 p/sec.)

Sound stimulation increases responsive reflex reaction, serving as an indicator of pain sensitivity.

Sound stimulation weakens the depressing action of analgesic. The results obtained are discussed in terms of action of afferent sound stimulation increasing the tone of ascending activating system.

ЗНАЧЕНИЕ ДИСТАНТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ДЕЙСТВИИ АНАЛЕПТИКОВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

М. И. Пальчевская

В настоящее время можно считать общепризнанным, что при каждом периферическом раздражении наряду с возбуждением определенных дифференцированных нервных путей и ядер происходит возбуждение недифференцированной массы сетчатых образований, результатом чего является распространенная активация различных отделов центральной нервной системы (Моруцци и Мэгоун, 1949; Мэгоун, 1952; Грашмян и др., 1952 и др.). И, напротив, выключение афферентных систем, разрушение ретикулярной формации приводит к снижению уровня возбудимости в центральной нервной системе (Линдслей и др., 1949, 1950; Френч, 1952).

Значение дистантных анализаторов для развития процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий головного мозга убедительно было показано еще И. П. Павловым и его школой. Так, например, у собак, лишенных одновременно зрительных, слуховых и обонятельных рецепторов, наблюдался почти непрерывный сон. При выключении двух дистантных анализаторов появлялась склонность животных ко сну, при этом чувствительность неповрежденных анализаторов оказывалась всегда повышенной. Только при выключении одного из дистантных анализаторов животные оставались в бодром состоянии.

Современная физиология органов чувств знает множество примеров, когда деятельность одной системы чувствительности ограничивает другую (Орбели, 1949; Проппер-Гращенко, 1941; Уфлянд, 1949; Кравков, 1948).

Афферентные импульсы, поступающие в центральную нервную систему, с одной стороны, создают процесс иррадиации возбуждения, но в то же время «...со стороны периферии постоянно оказывается влияние, умеряющее процесс иррадиации, укладывающее процесс иррадиации в какие-то рамки». ¹ Этим можно объяснить, что у кошек

¹ Л. А. Орбели, Проблема торможения. Журнал высшей нервной деятельности, 5, 1955, 147.

с перерезанными зрительными нервами наблюдается повышение тактильной чувствительности и уточнение двигательной реакции при раздражении хвоста (Панкратов, 1934). У слепых лягушек происходит повышение рефлекторной реакции (Лангендорф, 1877).

Эти факты могут быть поняты с позиции последних электрофизиологических данных о взаимодействии импульсов от различных афферентных систем. Показано, что при столкновении афферентных импульсов в различных звеньях проводящих путей может возникать либо облегчение проведения, либо торможение, что зависит от интервала между импульсами, частоты их разряда и силы (Амассян, 1952; Амассян и Девиго, 1952; Баумгартен и Моллика, 1954; Хернандес-Пеон и Хагбарт, 1955). Известно, что электрические реакции в проекционных областях коры, в частности в двигательной зоне, тормозятся при возникновении активности в других (зрительных, слуховых) (Ройтбак, 1955 и др.).

Выше было показано, что возбуждение дистантных рецепторов изменяет действие фармакологических веществ (стр. 100). Отсюда интересно было проследить обратные отношения: как будет изменяться действие аналептиков, имеющих различные точки приложения действия в центральной нервной системе, при удалении одного или всех дистантных рецепторов.

Результаты опытов

Опыты проводились на кроликах, лишенных зрительных рецепторов. Двухсторонняя энуклеация производилась под местной анестезией. Животные легко переносили операцию; полное заживление раны наступало у них через 10—12 дней. Всего было оперировано 14 кроликов, на которых велись опыты в течение целого года. Из проявлений нервной деятельности исследовалась суммационная способность центральной нервной системы по Закусову (Закусов, 1947). На слепых и интактных кроликах устанавливались наименьшие дозы исследуемых аналептиков, повышающие суммационную способность центральной нервной системы. По нашим данным, для интактных кроликов пороговая доза стрихнина при внутривенном введении равнялась 0,01 мг/кг, для коразола — 1 мг/кг, а для пикротоксина доза колебалась в пределах от 0,005 до 0,02 мг/кг.

При изучении влияния аналептиков на суммацию импульсов у кроликов, лишенных зрительных рецепторов, было установлено, что стрихнин повышает суммационную способность центральной нервной системы в дозах 0,005, 0,0025 и даже в дозе 0,001 мг/кг. Таким образом, для слепых кроликов пороговые дозы стрихнина, облегчающие суммацию, оказались сниженными в 4—10 раз. Дозы коразола и пикротоксина, облегчающие суммацию импульсов у слепых и интактных кроликов, оставались без изменения.

Наши опыты давали устойчивые результаты свыше года, что указывало на стойкость функциональных изменений в центральной нервной системе.

Во второй серии опытов изучалось изменение судорожного эффекта аналептиков при удалении всех трех дистантных рецепторов.

Ввиду того, что кролики в наших условиях не переносили одновременного выключения зрительных, слуховых и обонятельных рецепторов, эти исследования были проведены на лягушках. Сопоставлять результаты, полученные на лягушках, с результатами, полученными на кроликах, мы считали в данном случае вполне допустимым, так как специально проведенные контрольные опыты показали, что лягушки, лишенные только зрительных рецепторов, так же как и слепые кролики, обладают по сравнению с интактными животными более высокой чувствительностью к стрихнину. Так, при дозе стрихнина 1,5 γ/g у интактных лягушек судороги развивались в 66%, а у слепых в 81% случаев.

У лягушек (самцов весом 25—35 г) одновременно производились энуклеация, разрушение слуховых капсул и обонятельных долей. После операции у лягушек понижалась возбудимость и значительно ослаблялась подвижность. Зимние лягушки почти не гибли от операции. Весенние оказались менее устойчивыми и погибали уже на 5—10-е сутки после операции.

Стрихнин вводился в дозах 0,5, 1, 1,5 и 2 γ/g . Коразол в дозах 100, 150 и 200 γ/g , а пикротоксин — в дозах 2, 3, и 5 γ/g . Действие каждой дозы проверялось на 10 интактных и на 10 лягушках, лишенных дистантных рецепторов. Исследования проводились повторно в разные сроки после операции. Всего в опытах использовано 235 лягушек, лишенных дистантных рецепторов, и столько же интактных, находившихся в одинаковых условиях с оперированными.

Опытами было установлено, что у интактных лягушек судорожный эффект при стрихнине развивается в большем числе случаев, чем у лягушек, лишенных трех дистантных рецепторов. При коразоле и пикротоксине чувствительность лягушек, лишенных рецепторов, оказалась выше, чем чувствительность интактных лягушек. Результаты исследований представлены в следующей таблице.

Выраженность судорожного эффекта различных аналептиков у интактных лягушек и лягушек с удаленными дистантными рецепторами

Стрихнин			Коразол			Пикротоксин		
Дозы в γ/g	Частота судорог ■ проц.		Дозы в γ/g	Частота судорог в проц.		Дозы ■ γ/g	Частота судорог в проц.	
	интакт- ные ля- гушки	опериро- ванные лягушки		интакт- ные лягушки	опериро- ванные лягушки		интакт- ные лягушки	опериро- ванные лягушки
2,0	97	93	200	91	96	5	97	100
1,5	66	56	150	58	69	3	53	84
1,0	20	3	100	16	58	2	7	35
0,5	9	0	—	—	—	—	—	—

Кроме того, у лягушек, лишенных трех дистантных рецепторов, было обнаружено, что латентное время развития судорог при стрихнине увеличивается, а при коразоле и пикротоксине уменьшается.

Обсуждение результатов

Проведенные исследования показывают, что нарушение деятельности зрительных рецепторов неодинаково сказывается на развитии действия стрихнина и двух других аналептиков — коразола и пикротоксина. Это может быть понято в свете приведенных выше данных (Панкратов, 1934, Лангендорф, 1877) относительно повышения тактильной чувствительности у животных с удаленными зрительными анализаторами. Тактильные афферентные импульсы имеют решающее значение в генезе стрихнинных (но не коразоловых и пикротоксиновых) судорог. Поскольку удаление одного зрительного анализатора не приводит к значительному снижению общего уровня возбудимости нервных центров, то и активность двух других аналептиков, точки приложения которых локализуются в надсегментарных структурах, заметно не изменяется.

Одновременное удаление трех дистантных рецепторов приводит к резкому снижению возбудимости центральной нервной системы и, в частности, активирующей системы, влияния которой распространяются не только в краниальном, но и в каудальном направлении (Старцл, Тэйлор и Мэгоун, 1951; Мэгоун, 1954 и др.). Вследствие этого значительно ослабляется возникновение моторной активности в сегментарном аппарате спинного мозга, и развитие стрихнинных судорог задерживается и затрудняется.

Действие коразола и пикротоксина, судорожный эффект которых не связан с рефлекторными реакциями спинного мозга, при этом не нарушается.

С чем связано усиление судорожного эффекта коразола и пикротоксина при удалении трех рецепторов, не может быть решено без специальных экспериментов.

ВЫВОДЫ

1. У кроликов и лягушек, лишенных зрительных рецепторов, чувствительность центральной нервной системы к стрихнину повышается.

2. Выключение зрительных рецепторов заметным образом не сказывается на развитии возбуждающего эффекта коразола и пикротоксина.

3. У лягушек, лишенных одновременно зрения, слуха и обоняния, чувствительность центральной нервной системы к стрихнину понижается, а к коразолу и пикротоксину повышается.

The Significance of Distant Receptors in the Effect of Analgesics in the Central Nervous System

M. I. Palchevskaya

In rabbits and frogs having no optical receptors the sensitivity of central nervous system to strychnine is increased while to corazole and picrotoxin it remains unchanged.

In frogs lacking sight, hearing and smell the sensitivity of central nervous system to strychnine is diminished being increased to corazole and picrotoxin.

The data obtained are discussed in terms of relationship between afferent systems and the significance of afferent impulses in the function of ascending and descending activating systems.

ФАРМ
СИНА
ПЕ

ФАРМАКОЛОГИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

ВЛИЯНИЕ АМ НА РЕФЛЕКТОРНЫЕ РАЗДРАЖЕНИИ ВЕРХ

Комплексные рефлексы
жения дыхательных путей
симости от рефлексогенной
них отделов возникает зад
дикардия и прессорный э
лов (ниже гортани) появля
учащением дыхания, брад
мер, 1870; Мань, Майер
Савицкий, 1941).

Рефлекторные измене
стемы в этих комплексных
блокирующими периферич
торных дуг. Так, брадин
политическими, а пресс
вами. Однако периферич
фектов не предупреждает
ния. Изменение всего ко
дражении верхних и ни
может осуществляться д
что рефлексы с верхних
ком наркозе, хотя рефл
жающих газов и паров в
Майер и Плантефоль, 1
(хлоралоза).

В данной работе из
некоторые структуры из
медола и морфина на ко
кашли при химическом
дыхательных путей.

ВЛИЯНИЕ АМИНАЗИНА И АНАЛГЕТИКОВ НА РЕФЛЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

З. Н. Иванова

Комплексные рефлекторные реакции, наблюдаемые при раздражении дыхательных путей, различаются по своему характеру в зависимости от рефлексогенной зоны, а именно: при раздражении верхних отделов возникает задержка дыхания в фазе экспирации, брадикардия и прессорный эффект, а при раздражении нижних отделов (ниже гортани) появляется усиление инспирации с последующим учащением дыхания, брадикардия и гипотензивный эффект (Крачмер, 1870; Мань, Майер и Плантефоль, 1925; Дотребанд, 1933; Савицкий, 1941).

Рефлекторные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в этих комплексных реакциях могут подавляться веществами, блокирующими периферические звенья эфферентной части рефлекторных дуг. Так, брадикардия уменьшается или устраняется холинолитическими, а прессорный эффект адренолитическими веществами. Однако периферическое подавление сердечно-сосудистых эффектов не предупреждает рефлекторных реакций со стороны дыхания. Изменение всего комплекса рефлексов, возникающих при раздражении верхних и нижних дыхательных путей, по-видимому, может осуществляться лишь в их центральных звеньях. Известно, что рефлексы с верхних дыхательных путей отсутствуют при глубоком наркозе, хотя рефлексы, возникающие при введении раздражающих газов и паров в нижние отделы трахеи, отличаются (Мань, Майер и Плантефоль, 1925) большей устойчивостью к наркотику (хлоралоза).

В данной работе изучалось влияние веществ, подавляющих некоторые структуры мозгового ствола, а именно: аминазина, промедола и морфина на комплексные рефлекторные реакции, возникающие при химическом раздражении верхних и нижних отделов дыхательных путей.

Методика

Опыты выполнены на трахеотомированных кроликах весом 2—3 кг, у которых дыхание регистрировалось на кимографе посредством капсулы Маррея, кровяное давление — в общей сонной артерии ртутным манометром и пульс — мембранным манометром. Раздражение производилось в течение 10 секунд аммиаком, вдуваемым из склянки — дрексель через тонкий эластический катетер, либо в полость носа для возникновения рефлексов с верхних отделов, либо в область бифуркации трахеи для появления рефлексов с нижних отделов дыхательных путей. В течение опыта каждая рефлексогенная зона раздражалась не более 8—10 раз с интервалом не менее 10 минут. Градуировка раздражения производилась по объему воздуха (0,5—2 мл), вдуваемого шприцем через дрексель емкостью 250 мл, в который предварительно наливался 25% раствор аммиака в количестве 2 мл. В каждом опыте интенсивность раздражения устанавливалась по продолжительности экспираторной паузы (12—15 секунд) при раздражении полости носа и по величине гипотензивной реакции (10—30% к исходному уровню) при введении аммиака в трахею. Все вещества вводились внутривенно в 0,5% растворе (капельным методом) в дозах: аналгетики 0,8—1,6 мг/кг, аминазин 0,5—3 мг/кг.

Результаты опытов

Аминазин в дозах 0,5—1 мг/кг значительно уменьшал до полного подавления все рефлекторные реакции, возникающие с нижних дыхательных путей. Восстановление их начиналось через 30—40 минут, хотя кровяное давление, сниженное аминазином на 30—50%, оставалось на низком уровне. При этом в реакции со стороны дыхания отмечалось появление экспираторной паузы (рис. 1).

С увеличением дозы аминазина до 3 мг/кг эти рефлексy не восстанавливались в течение 90 минут. Рефлекторные реакции с верхних дыхательных путей под влиянием аминазина в малых дозах (0,5—0,8 мг/кг) в одних опытах уменьшались, в других же оставались без изменения. При увеличении дозы аминазина (1—3 мг/кг) наблюдалось отчетливое увеличение экспираторной паузы (на 25% и более) и удлинение сердечно-сосудистых реакций (рис. 2).

Поскольку сосудистые рефлексy находятся в некоторой зависимости от состояния кровяного давления, в этих опытах величина прессорного эффекта определялась каждый раз в процентах к снижению под влиянием аминазина уровню кровяного давления и сопоставлялась с его исходной величиной. Оказалось, что при введении аминазина в дозе 1 мг/кг прессорный эффект почти не изменялся, а с увеличением дозы до 2—3 мг/кг — понижался в 2—3 раза по отношению к первоначальному. При этом несколько уменьшалась и рефлекторная брадикардия, однако не более чем на 10—30% в разных опытах.

Рис. 1. Рефлекторные реакции до введения (1), после введения (2) аминазина в дозе 0,5 мг/кг. На всех рисунках — время в минутах, а на рис. 1 — секунды.

Рис. 2. Рефлекторные реакции до введения (1), после введения (2) аминазина в дозе 3 мг/кг.

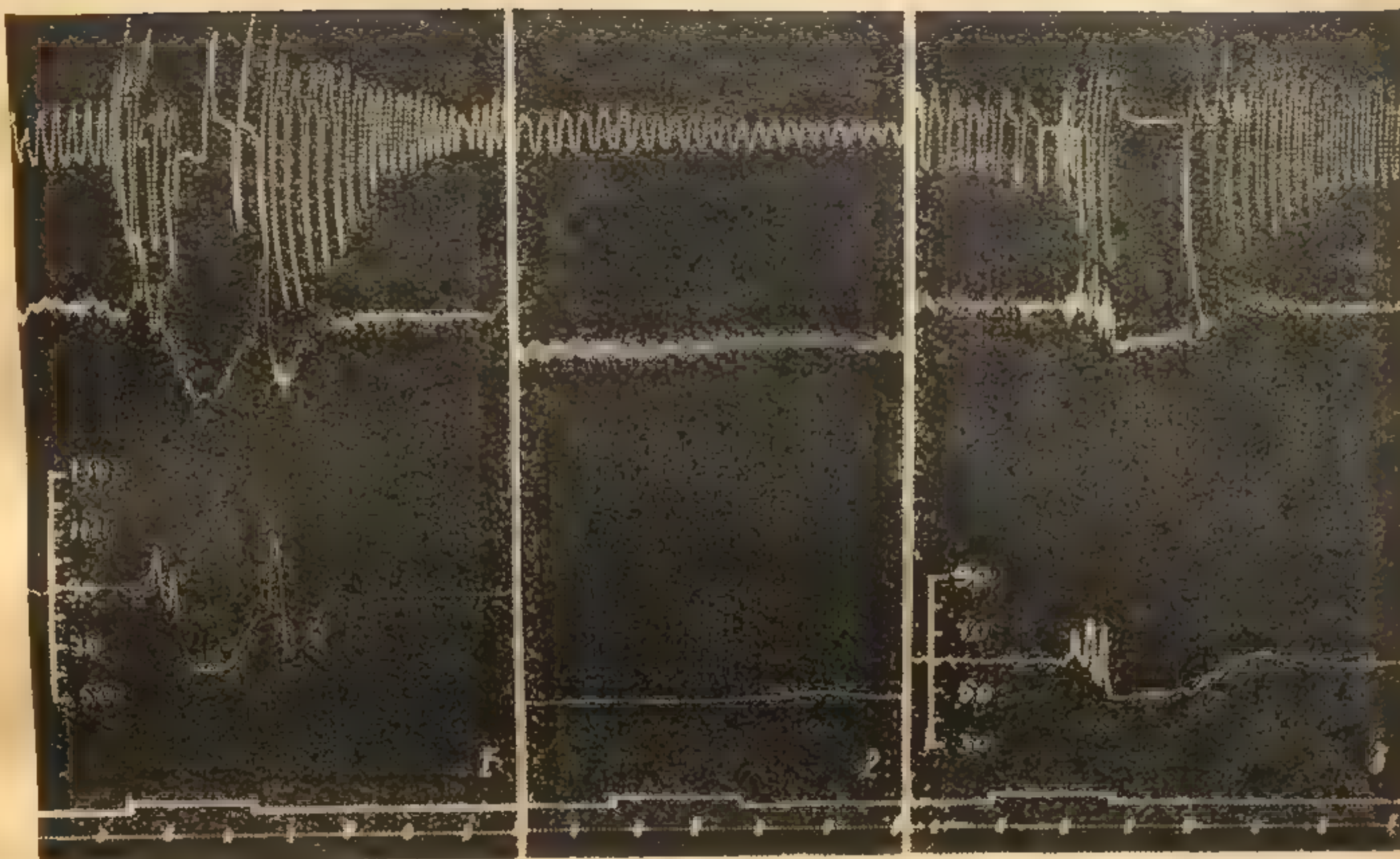


Рис. 1. Рефлекторные реакции при раздражении нижних дыхательных путей до введения (1), после введения 1 мг/кг аминазина (2) и через 40 минут после введения (3).

На всех рисунках сверху вниз: дыхание (вдох — вниз), ритм сердца, кровяное давление, отметка раздражения, отметка времени — ■ секунд.

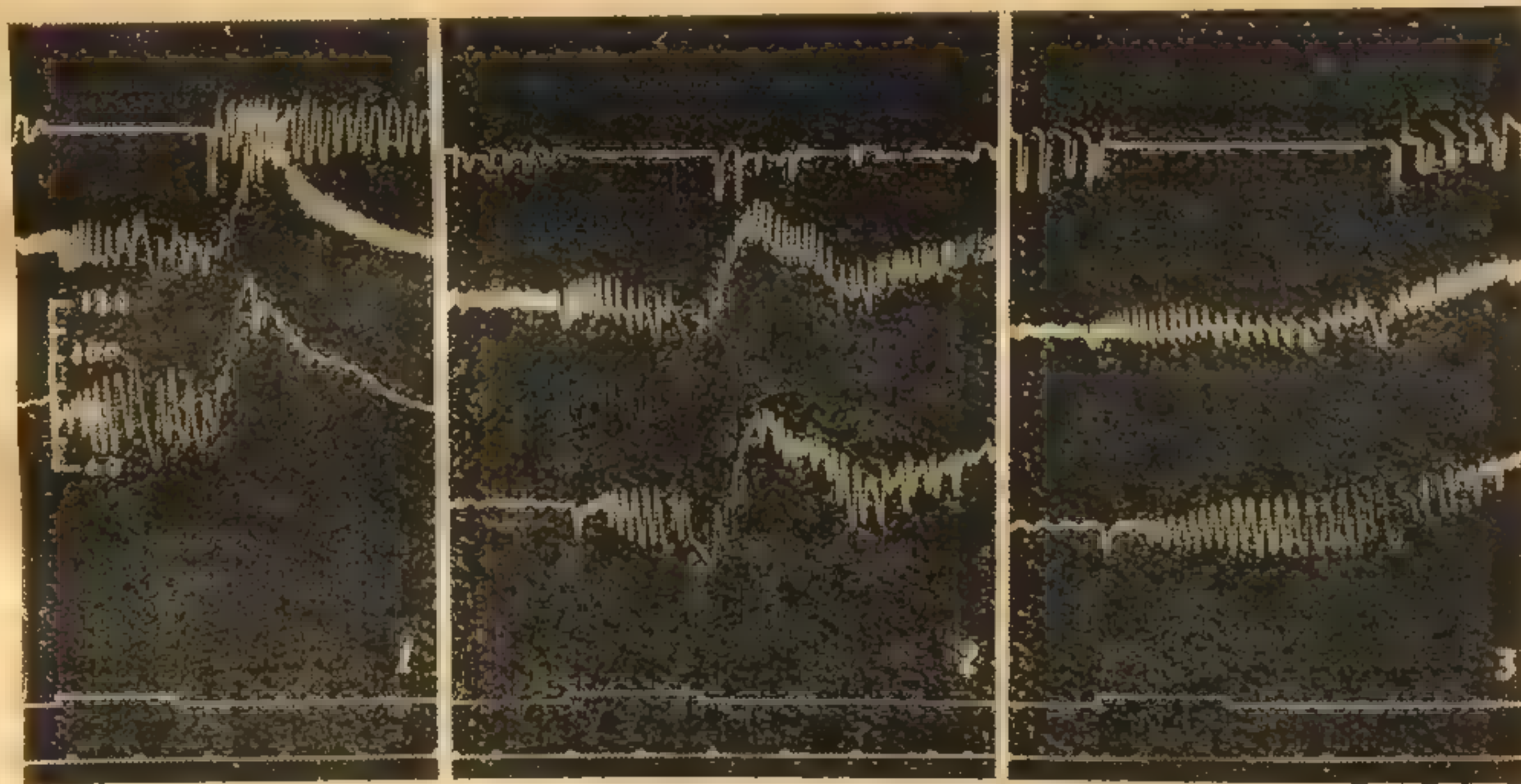


Рис. 2. Рефлекторные реакции при раздражении верхних дыхательных путей до введения (1), после введения 1 мг/кг аминазина (2) и после дополнительного введения 2 мг/кг аминазина (3).

Промедол в дозе 0,8—1 мг/кг подавлял весь рефлекторный комплекс при раздражении нижних дыхательных путей, причем гипотензивная реакция уменьшалась на 50% и более, в зависимости от ее исходной величины. В то же время в рефлекторных реакциях с верхних дыхательных путей отмечалось удлинение экспираторной паузы и сердечно-сосудистых реакций (рис. 3). При введении про-

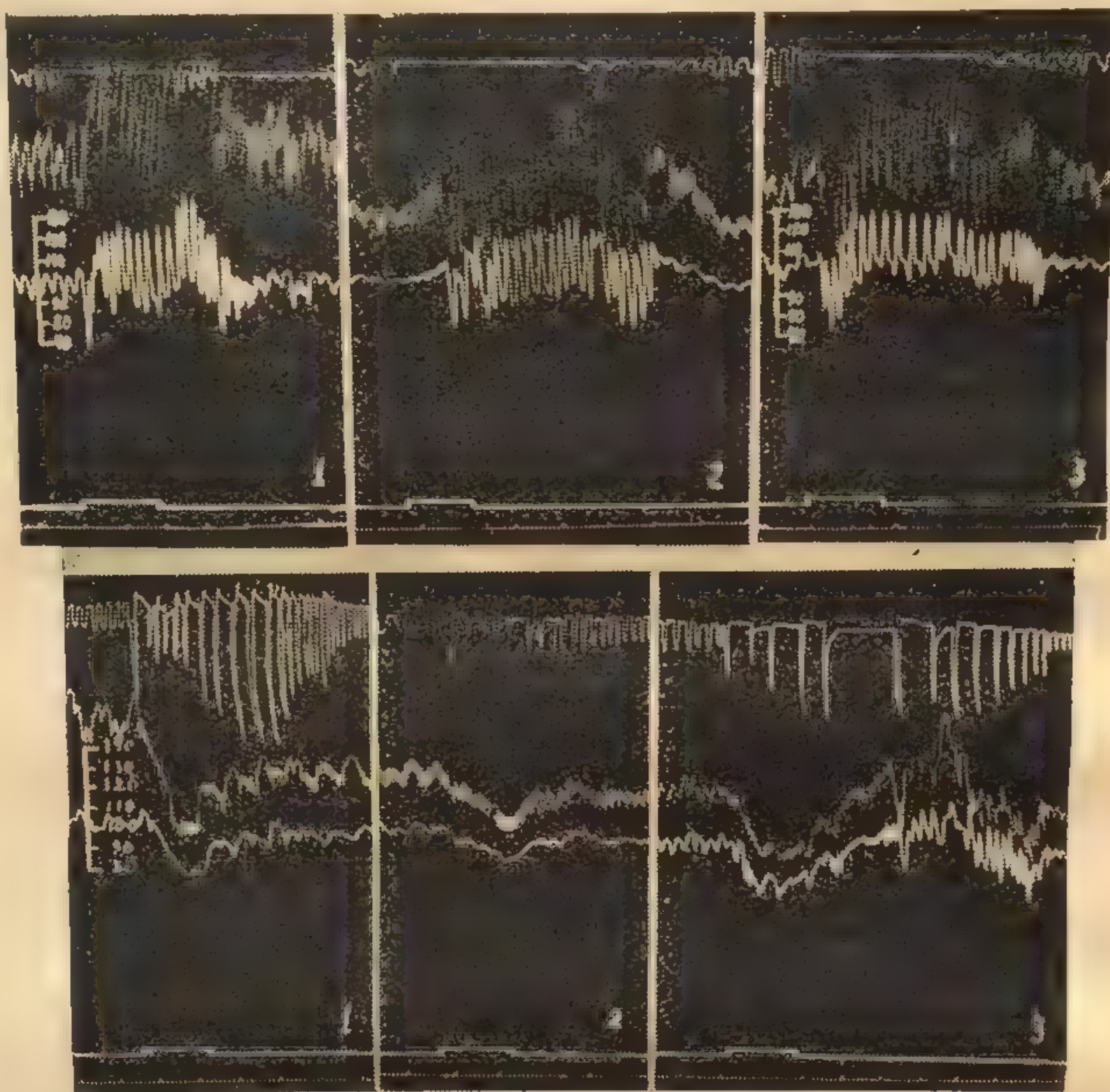


Рис. 3. Рефлекторные реакции при раздражении верхних (сверху) и нижних (снизу) дыхательных путей до введения (1), через 10 минут после введения 0,8 мг/кг промедола (2) и через 50 минут после введения (3).

медола в этих пороговых дозах восстановление рефлексов с нижних дыхательных путей происходило раньше (15—20 минут), чем возвращение к исходной величине рефлексов с верхних дыхательных путей (30—50 минут), причем в первом случае со стороны дыхания наблюдалось удлинение экспираторной паузы. С увеличением дозы промедола до 1,6 мг/кг полное подавление рефлексов с нижних дыхательных путей продолжалось в течение 40—60 минут, а рефлексы с верхних дыхательных путей удлинялись более значительно.

Рис. 4. Рефлекторные реакции при раздражении верхних (сверху) и нижних (снизу) дыхательных путей до введения (1), через 10 минут после введения 0,8 мг/кг промедола (2) и через 50 минут после введения (3). В верхнем ряду — реакция на раздражение верхних дыхательных путей, в нижнем — на раздражение нижних дыхательных путей. В каждом ряду — три панели (1, 2, 3), соответствующие времени до введения, через 10 минут после введения и через 50 минут после введения промедола. В каждой панели — несколько записей физиологических показателей.

Морфин в дозе 0,8 мг/кг оказывал непостоянное влияние на оба рефлекторных комплекса. При введении морфина в дозах 1—1,6 мг/кг отмечалось отчетливое увеличение экспираторной паузы

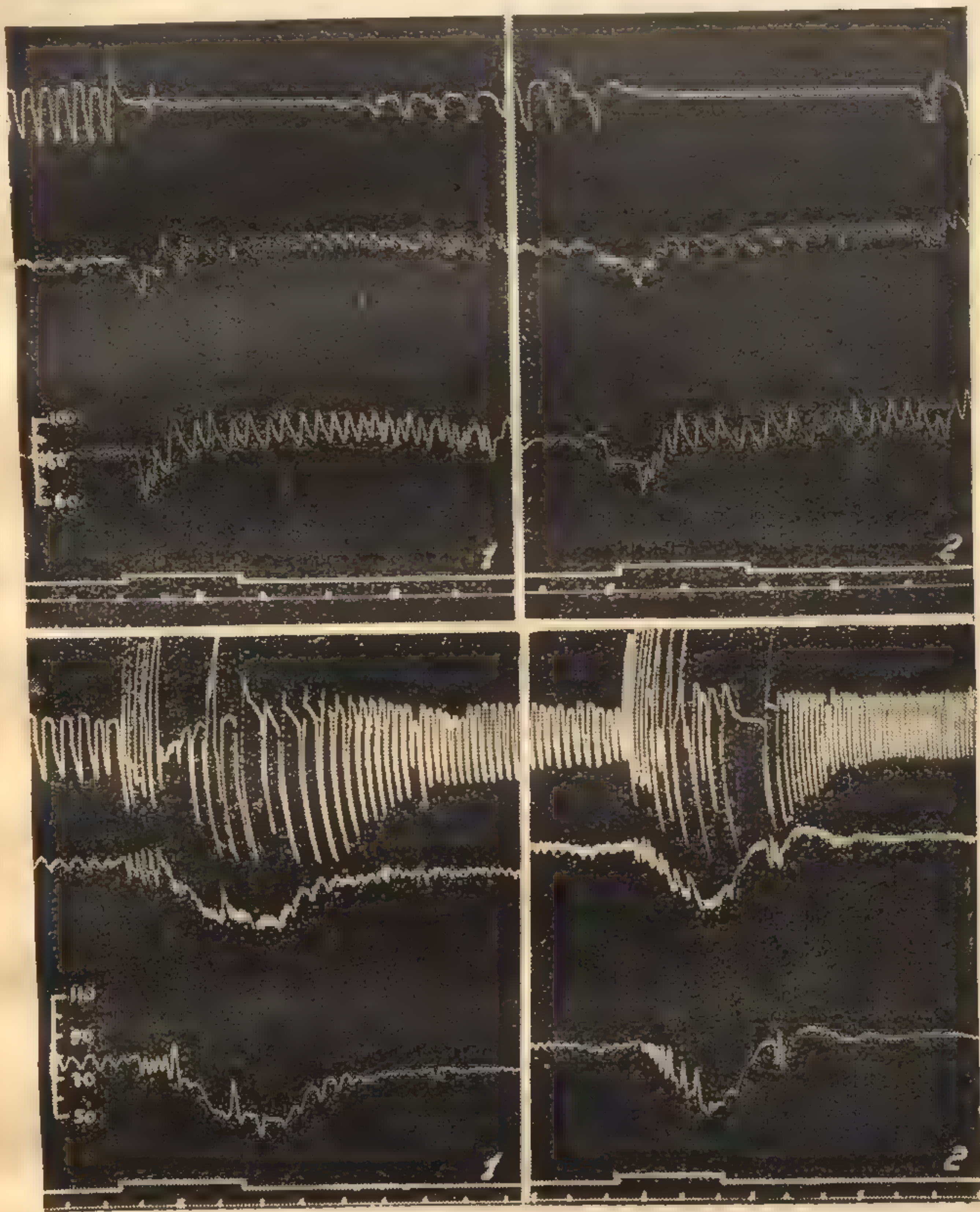


Рис. 4. Рефлекторные реакции при раздражении верхних (сверху) и нижних (снизу) дыхательных путей до введения (1) и через 10 минут после введения 1 мг/кг морфина (2).

и удлинение сердечно-сосудистых реакций при раздражении верхних дыхательных путей, наблюдаемое в течение часа и более, в то время как рефлекторные реакции при раздражении нижних дыхательных путей почти не изменялись (рис. 4).

Минимальными дозами, подавляющими рефлекторные реакции с нижних дыхательных путей, являлись: для аминазина 0,5—0,8 мг/кг и для промедола 0,8—1 мг/кг, а удлиняющими рефлекторные реакции с верхних дыхательных путей: для аминазина 1—1,5 мг/кг, для морфина и промедола 1 мг/кг.

Обсуждение результатов

Из приведенных данных следует, что морфин и промедол в дозах 1—1,6 мг/кг удлиняют экспираторную задержку дыхания и сердечно-сосудистые реакции при раздражении верхних дыхательных путей. Это наблюдение подтверждается данными Рикенбаха и Мейера (1948) об увеличении под влиянием морфина фазы выдоха при электрическом раздражении экспираторной зоны продолговатого мозга. Аминазин после кратковременного уменьшения рефлекторных реакций с верхних дыхательных путей, заметного только при малых дозах (0,5—0,9 мг/кг), с увеличением их до 1—3 мг/кг, так же как и аналгетики, удлиняет экспираторную задержку дыхания и сердечно-сосудистые реакции. Однако прессорный эффект и брадикардия несколько уменьшаются, что объясняется адренолитическим и некоторым холинолитическим действием аминазина.

Характер рефлекторных реакций, возникающих с верхних дыхательных путей, показывает, что импульсы от чувствительных ядер тройничных нервов поступают, возможно, через гипоталамический дыхательный центр пневмотаксиса к центру экспирации и прессорной зоне, локализация которых установлена в дорзо-медиальной и дорзо-латеральной ретикулярной субстанции краниального отдела дна IV желудочка (см. рис. на стр. 95). Облегчение передачи возбуждения в этих структурах под влиянием аналгетиков и аминазина можно рассматривать, как «растормаживание» их функций в результате угнетающего влияния этих веществ на тормозящую ретикулярную систему мозгового ствола (Брекенридж и Хофф, 1952).

Рефлекторные реакции, возникающие с блуждающих нервов при раздражении нижних дыхательных путей, значительно уменьшаются под влиянием аминазина и в меньшей степени под влиянием промедола. Центральные звенья этих рефлексов находятся в вентро-медиальной ретикулярной субстанции каудальной части дна IV желудочка (Александр, 1946; Питс, Мэгоун и Рэнсон, 1939). Морфин не влияет на рефлексы с нижних дыхательных путей. По-видимому, его угнетающее действие в структурах мозгового ствола более избирательное, чем у аминазина и промедола.

ВЫВОДЫ

1. Изучалось влияние аминазина, промедола и морфина на комплексные рефлекторные реакции, возникающие при химическом раздражении верхних и нижних дыхательных путей.

2. Аминазин в дозах 0,5—0,9 мг/кг не оказывает влияния на рефлекторные реакции с нижних дыхательных путей, а в дозах 1—1,5 мг/кг удлиняет экспираторную задержку дыхания и сердечно-сосудистые реакции. Промедол в дозах 0,8—1 мг/кг оказывает подобное действие. Морфин в дозах 1—1,6 мг/кг удлиняет экспираторную задержку дыхания и сердечно-сосудистые реакции. Аминазин в дозах 1—1,5 мг/кг оказывает подобное действие. Промедол в дозах 0,8—1 мг/кг оказывает подобное действие. Морфин в дозах 1—1,6 мг/кг оказывает подобное действие.

3. Рефлекторные реакции с верхних дыхательных путей угнетаются аминазином, промедолом и морфином в меньшей степени, чем рефлексы с нижних дыхательных путей.

Effect of Response

In tracheotomized animals, promedole and morphine prolonged the expiratory pause of respiration and the reflex responses of upper and lower respiratory centers. The pressor effect was also prolonged because of its reflex responses. The influence of promedole (for 40—50 min.) and morphine at the same doses. The facilitation under the effect of analgesics on the facilitation of their depressant effect on the brain stem.

2. Аминазин и аналгетики при раздражении верхних дыхательных путей увеличивают экспираторную задержку дыхания и удлиняют сердечно-сосудистые реакции особенно значительно с увеличением их доз. При введении аминазина в малых дозах (0,5—0,8 мг/кг) отмечается кратковременное уменьшение этих реакций.

3. Рефлекторные реакции, возникающие при раздражении нижних дыхательных путей, значительно подавляются аминазином, в меньшей степени промедолом и почти не изменяются под влиянием морфина.

4. Для предупреждения депрессорных рефлекторных реакций, связанных с афферентной импульсацией по блуждающим нервам, промедол имеет некоторое преимущество перед морфином.

Effect of Aminazine and Analgesics on Reflex Responses Evoked by Irritation of Upper and Lower Respiratory Tracts

Z. N. I v a n o v a

In tracheotomized rabbits (unanesthetized) the effect of aminazine, promedole and morphine on complex reflex responses on the part of respiration and circulation in chemical (ammonium) irritation of upper and lower parts of respiratory tract was studied.

Pressor effect was less pronounced after aminazine administration because of its adrenolytic action.

Reflex responses of the lower respiratory tract decreased under the influence of promedole (for 15—20 min.) and particularly aminazine (for 40—50 min.) and were almost unchanged under effect of morphine at the same doses.

The facilitation of reflex responses of upper respiratory tract under the effect of aminazine and analgesics may be considered as a result of their depressing effect on the inhibitory reticular system of the brain stem.

ВЛИЯНИЕ АНАЛГЕТИКОВ НА ИНТЕРОЦЕПТИВНОЕ ТОРМОЖЕНИЕ СГИБАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА И КОРТИКАЛЬНОГО ДВИГАТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

А. В. Вальдман

В предыдущей работе (Вальдман, 1953) было показано, что торможение рефлекторных реакций у децеребрированных животных, вызванное интероцептивным раздражением, устраняется аналгетиками. Однако при децеребрации удаляются высшие отделы центральной нервной системы, которые воспринимают все экстеро- и интероцептивные импульсы и оказывают выраженное влияние на рефлекторный аппарат спинного мозга. В связи с данными о преобладающем влиянии аналгетиков на область межуточного мозга (Закусов, 1947; Гудмэн и Гильмен, 1955) интересно было провести аналогичные наблюдения у животных с интактной нервной системой.

При нанесении ноцицептивного раздражения кроликам с интактной нервной системой Закусов (1947) наблюдал резкое угнетение скрытого периода сгибательного рефлекса, что являлось следствием развития торможения в соответствующих центрах. Это торможение устранялось аналептиками, повышающими возбудимость центральных звеньев рефлекторной дуги.

Из большого числа физиологических и клинических наблюдений известно, что не только болевое, но и физиологической силы раздражение внутренних органов отражается на функции центральной нервной системы, изменяя течение условных (Айрапетьянц, 1935; Булыгин, 1941; Быков и Курцин, 1949) и безусловных рефлексов (Меркулова, 1952; Черниговский, 1949 и др), сопровождаясь разнообразными вегетативными реакциями. Это влияние с интероцептивного поля на функциональное состояние нервной системы может быть как возбуждающим, так и угнетающим, в зависимости от силы и длительности раздражения.

Мы исследовали влияние аналгетиков на интероцептивное торможение сгибательного рефлекса и двигательного ответа, возникающего при раздражении моторной коры, у кроликов с интактной нервной системой.

Источником раздражения, который резина...
фистулы...
центров...
кожей при раздражении...
задней конечности и др...
(Гузев и Закусов, 1953)...
чин скрытого периода...
(20-60 секунд), на...
вновь определялся...
(морфин, кодеин, пром...
внутривенно.

Опыты с регистрацией
Степень торможения ст...



Рис. 1. Влияние морфина
столбика — степень раздражения
периода) пропорциональна
При незначительном т...
но при дальнейшем...

Методика

Источником interoцептивного раздражения был избран желудок, который подвергался градуированному раздуванию посредством резинового баллона, вводимого через предварительно наложенную фистулу желудка. Показателем функционального состояния нервных центров служил скрытый период двигательной реакции, возникающей при раздражении рецептивного поля сгибательного рефлекса задней конечности и двигательных зон коры по методу Закусова (Гузеев и Закусов, 1952). После определения исходных величин скрытого периода производилось раздувание желудка (20—60 секунд), на фоне которого (и непосредственно после) вновь определялся латентный период реакции. Все аналгетики (морфин, кодеин, промедол, фенадон, пирамидон) вводились внутривенно.

Результаты опытов

Опыты с регистрацией скрытого периода сгибательного рефлекса. Степень торможения сгибательного рефлекса (удлинение скрытого

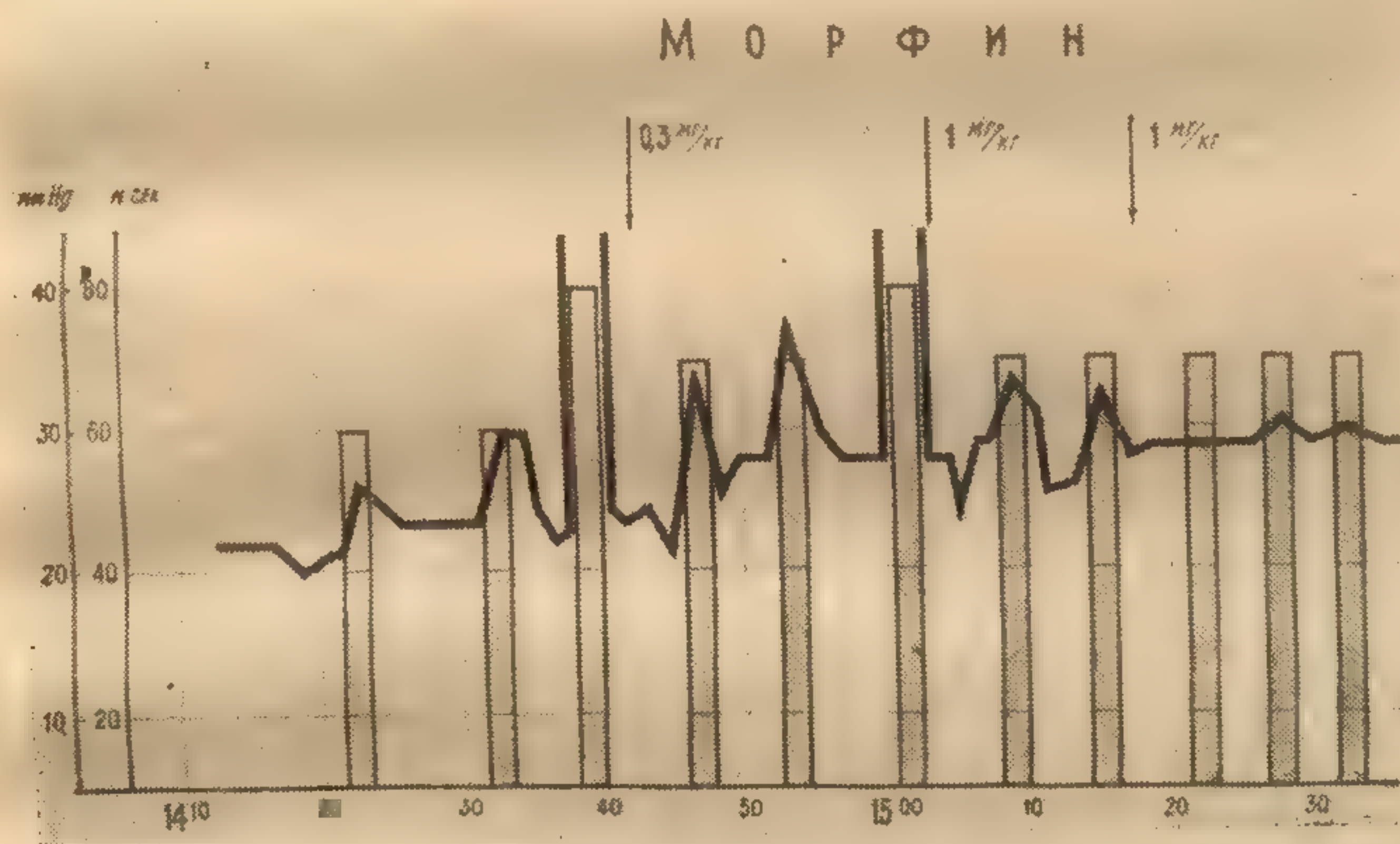


Рис. 1. Влияние морфина на interoцептивное торможение сгибательного рефлекса.
Столбики — степень растяжения желудка ■ мм рт. ст.; линия — скрытый период рефлекса в мсек.

периода) пропорциональна давлению, создаваемому в желудке. При незначительном раздувании (10—20 мм рт. ст.) могло быть отмечено некоторое (на 10—20 мсек) укорочение скрытого периода, но при дальнейшем увеличении силы раздражения латентный пе-

риод возрастал до полного исчезновения рефлекса. При этом, как правило, возникала двигательная («пусковая», Черниговский, 1949) реакция животного.

Морфин в дозе 1 мг/кг уменьшал, а в дозе 2 мг/кг полностью устранял тормозящее влияние интероцептивного раздражения. Как видно из рис. 1, раздувание желудка до 30—40 мм рт. ст. сопровождалось резким удлинением скрытого периода рефлекса. После повторных инъекций морфина в общей дозе 2,3 мг/кг интероцептивное раздражение прежней силы не отражалось больше на латентном периоде рефлекса. Морфин устранял также тормозное последей-

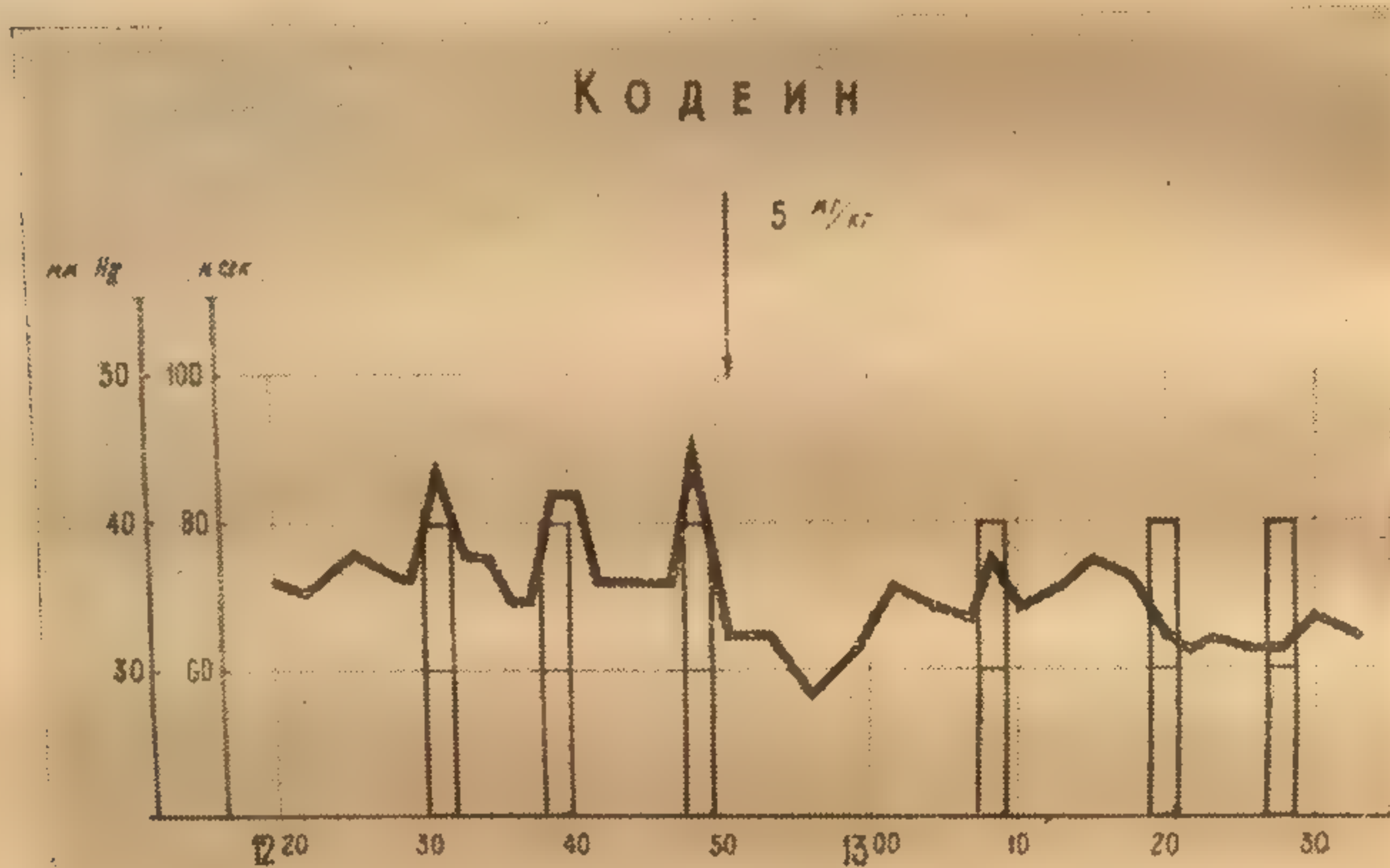


Рис. 2. Влияние кодеина на интероцептивное торможение сгибательного рефлекса.

ствие, которое возникало в ряде опытов при прекращении интероцептивного раздражения (быстрое выпускание воздуха из баллона) и «пусковые» реакции.

Несколько более слабое, но принципиально однотипное влияние оказывал кодеин, который в дозах 3—4 мг/кг уменьшал, а в дозах 5 мг/кг и выше полностью устранял интероцептивное торможение (рис. 2).

Промедол оказывался менее эффективным в исследованном направлении, если применялся в дозах 1—2 мг/кг. В больших дозах (4—5 мг/кг) промедол значительно удлинял исходную величину скрытого периода.

Эффект фенадона превосходил по выраженности предыдущие анальгетики. Уже в дозах 0,5 мг/кг фенадон уменьшал степень интероцептивного торможения, а в дозе 1 мг/кг полностью устранял его.

Пирамидон уменьшал угнетающее влияние интероцептивного раздражения в дозах 20 мг/кг, но даже при значительном увеличении дозы не устранял это торможение полностью.

Опыты с регистрацией двигательного ответа при раздражении моторных зон коры. Скрытый период двигательного ответа при раздражении моторных зон коры удлинялся во время раздувания желудка примерно в той же степени, что и у флексорного рефлекса, с аналогичной зависимостью от силы интероцептивного раздражения.

Несмотря на то, что морфин отчетливо устранял тормозящее влияние раздувания желудка в отношении флексорного рефлекса,



Рис. 3. Влияние кодеина на интероцептивное торможение сгибательного рефлекса (—) и кортикального двигательного ответа (— — —).

он оказался неэффективным при той же ситуации в отношении кортикального двигательного ответа. Полное угнетение двигательного ответа, возникающее при раздувании желудка до 60 мм рт. ст., сохранялось в прежнем объеме и после введения 2—3 мг/кг морфина. По некоторым опытам создавалось впечатление, что морфин даже усиливал тормозящее влияние с рецепторов желудка, приводя к одновременному удлинению исходной величины скрытого периода кортикального ответа. При сопоставлении влияния морфина на параллельно определяемые изменения скрытого периода флексорного рефлекса и кортикального двигательного ответа, обнаруживаемые у одного и того же животного во время раздувания желудка, различия в эффективности этого анальгетика проявляются особенно отчетливо.

Фенадон в дозе 0,5 мг/кг устранял тормозящее влияние интероцептивного раздражения, но одновременно на 10—15 мсек увеличи-

вал величину скрытого периода кортикального двигательного ответа. В дозе 1 мг/кг и выше фенадон приводил к весьма значительному удлинению скрытого периода, вплоть до полного угнетения реакции. Если же полного угнетения двигательного ответа не наступало, то, несмотря на возрастание исходного фона латентного периода, фенадон устранял тормозящее влияние интероцептивного раздражения.

Кодеин в дозах 5—20 мг/кг не изменял скрытый период кортикального двигательного ответа, чем отличался от морфина и фенадона, но значительно уменьшал степень интероцептивного торможения.

При поочередной регистрации флексорного рефлекса и кортикального двигательного ответа и изменений их скрытого периода во время раздувания желудка можно обнаружить параллелизм в действии кодеина на обе реакции. В опыте, приводимом на рис. 3, кодеин в дозе 5 мг/кг устранил торможение сгибательного рефлекса и кортикального ответа при раздувании желудка (40—50 мм рт. ст.).

Обсуждение результатов

Как следует из проделанных опытов, большинство анальгетиков предупреждает развитие торможения (удлинение скрытого периода) изученных двигательных реакций при раздувании желудка. В приводимой ниже таблице сопоставлены минимальные дозы различных обезболивающих веществ, вызывающие уменьшение или полное устранение тормозного влияния интероцептивного раздражения. Из такого сопоставления следует, что наиболее сильным протективным эффектом в отношении интероцептивного торможения флексорного рефлекса обладают фенадон и морфин, а в отношении кортикальных двигательных ответов активны кодеин, фенадон и неактивен морфин.

В той же таблице приведены дозы анальгетиков, вызывающие удлинение скрытого периода сгибательного рефлекса и кортикального двигательного ответа (по данным Сюй Бина, 1955 и собственным наблюдениям). Можно видеть, что морфин и фенадон устраняют тормозящее влияние с рецепторов желудка в дозах, которые еще значительно не изменяют скрытого периода сгибательного рефлекса. Кодеин и пирамидон вообще в применявшихся дозах не влияли на этот показатель. Промедол же удлинял скрытый период флексорного рефлекса в дозе 1 мг/кг, а на интероцептивное торможение при этом еще не оказывал влияния.

Нам кажется, что именно этим обстоятельством можно объяснить незначительное воздействие промедола в отношении интероцептивного торможения флексорного рефлекса и аналогично морфина в отношении кортикального ответа. В данных случаях сталкиваются два взаимно нейтрализующихся влияния: уменьшение степени интероцептивного торможения и ослабление рефлекторной реакции, а, как уже указывалось, между степенью интероцептивного тормо-

жения. интенсивности
ной рефлекторной
сила афферентного
лекса возрастает под
ослабление интероце

Минимальные дозы
интероцептивного т
сгибательного реф

Название аналгетика	предупре жение скры того периода раздувания	сгибательный рефлекс
Морфин	1—2	
Кодеин	3—5	
Фенадон	0.5—	
Промедол	2 (слабый эффект)	
Пирамидон	20—50	

Флексия конечност
ским актом, в основно
цовом сегментах спи
и при раздражении м
тельной реакции уча
Флексорный рефлекс
рефлексам. Удлинение
происходить из-за дву
с аксонов афферентн
на мотонейроны. Пе
также осуществляется
ский, 1923; Хофф, 19
пирамидные пути про
асинхронно. Эти пу
в свою очередь ока
Кахала. В последни
латентным периодом
сов (Эдриан и Моруц
нейрона возбуждени
Причину удлинен
и двигательного корт
гетики снижают лаби
лов, 1955), особенно
вне этого увеличивае

жения, интенсивностью интероцептивного раздражения и величиной рефлекторной реакции существуют силовые отношения. Если сила афферентного раздражения ослабевает (скрытый период рефлекса возрастает под влиянием аналгетика), то даже значительно ослабленное интероцептивное раздражение тормозит рефлекс.

Минимальные дозы аналгетиков, предупреждающие развитие интероцептивного торможения и удлиняющие скрытый период сгибательного рефлекса и кортикального двигательного ответа

Название аналгетика	Дозы в мг/кг			
	предупреждающие удлинение скрытого периода при раздувании желудка со стороны		вызывающие удлинение скрытого периода	
	сгибательного рефлекса	кортикального двигательного ответа	сгибательного рефлекса	кортикального двигательного ответа
Морфин	1—2	Не влияет	5	2,5
Кодеин	3—5	5	Не влияет или укорачивает	Не влияет
Фенадон	0,5—1	0,5—1	1	0,5
Промедол	2 (слабый эффект)	—	1	0,5—1
Пирамидон	20—50	—	Не влияет	—

Флексия конечности является довольно сложным физиологическим актом, в основном протекающим в IV—V поясничных—I крестцовом сегментах спинного мозга. Туда же поступает возбуждение при раздражении моторных зон коры. В обоих случаях в двигательной реакции участвуют одни и те же группы мотонейронов. Флексорный рефлекс относится к полинейронным, полисинаптическим рефлексам. Удлинение его скрытого периода может принципиально происходить из-за двух причин: затруднения синаптической передачи с аксонов афферентных нейронов на вставочные нейроны или с них на мотонейроны. Передача с пирамидных путей на мотонейроны также осуществляется при помощи вставочных нейронов (Раздольский, 1923; Хофф, 1932; Хофф и Хофф, 1934). По Ллойд (1941), пирамидные пути проводят импульсы к люмбальным отделам очень асинхронно. Эти пути контактируют на вставочных нейронах, в свою очередь оканчивающихся на клетках промежуточного ядра Кахала. В последних структурах потенциалы возникают с большим латентным периодом после суммирования ряда одиночных импульсов (Эдриан и Морuzzi, 1939; Брукхарт, 1950). Только от третьего нейрона возбуждение доходит до двигательных клеток.

Причину удлинения скрытого периода флексорного рефлекса и двигательного кортикального ответа можно видеть в том, что аналгетики снижают лабильность нервных клеток и их синапсов (Круглов, 1955), особенно вставочных нейронов (Виклер, 1950). Вследствие этого увеличивается время суммирования подпороговых местных

изменений в синаптической области и запаздывает во времени возникновение распространяющейся волны возбуждения. Особенно отчетливо и от меньших доз анальгетиков это обнаруживается на кортикальных ответах, что связано с нейрофизиологическими особенностями проведения в этих путях.

Удлинение скрытого периода сгибательного рефлекса и двигательного пирамидного ответа при раздувании желудка отражает собой развивающийся в соответствующих нервных центрах процесс торможения. Торможение развивается либо вследствие поступления интероцептивных импульсов непосредственно в IV—V поясничные и I крестцовый сегменты спинного мозга, где замыкается дуга сгибательного рефлекса, либо интероцептивное раздражение может возбуждать вышележащие зоны нервной системы и торможение развивается вторично, по типу сеченовского. В условиях интактной нервной системы переключение висцеральных импульсов происходит главным образом в надсегментарных отделах. По нашим данным, анальгетики устраняют интероцептивное торможение спинальных рефлексов не только у децеребрированных, но и у спинальных животных и, кроме того, эффективно влияют на торможение мотонейронов с надсегментарных структур (бульбарное). Можно считать, что анальгетики затрудняют поступление тормозящих влияний с интероцепторов к мотонейронам, чем предупреждают или устраняют нарушения в осуществлении двигательных актов.

ВЫВОДЫ

1. Морфин (1—2 мг/кг), кодеин (3—5 мг/кг), фенадон (0,5—1 мг/кг) и пирамидон (20—50 мг/кг) значительно уменьшают или полностью устраняют тормозящее влияние интероцептивного раздражения (раздувание желудка) на флексорный рефлекс задней конечности кролика. Промедол (1—2 мг/кг) оказывает слабый эффект, а в больших дозах удлиняет скрытый период рефлекса.

2. Торможение двигательного кортикального ответа во время раздражения интероцепторов желудка устраняется (уменьшается) кодеином (5 мг/кг) и фенадоном (0,5—1 мг/кг). Морфин (1—2 мг/кг) не оказывает такого влияния, а в больших дозах удлиняет скрытый период двигательного ответа.

3. Уменьшение степени интероцептивного торможения двигательных реакций связано с влиянием анальгетиков как на уровне спинного мозга, так и на надсегментарные структуры.

Effect of Analgesics on Interoceptive Inhibition of Flexor Reflex and Cortical Motor Response

A. V. Valdman

Interoceptive stimulation (stomach distension by means of a chronic fistula) prolongs the latent period of flexor reflex and cortical

motor response in
ine (1—2 mg/kg).
pyramidone (20—50
inhibitory effect
Promedole (1—2
of cortical response
(0.5—1 mg/kg).
Morphine (1—2
dose levels it pro
The reduction
reactions is relat
the spinal cord an

motor response in rabbits with intact central nervous system. Morphine ($1-2 \text{ mg/kg}$), codeine ($3-5 \text{ mg/kg}$), phenadone ($0.5-1 \text{ mg/kg}$) and pyramidone ($20-50 \text{ mg/kg}$) considerably reduce or entirely prevent the inhibitory effect of interoceptive stimulus on flexor reflex.

Promedole ($1-2 \text{ mg/kg}$) produces a weak effect. The inhibition of cortical response is prevented by codeine (5 mg/kg), by phenadone ($0.5-1 \text{ mg/kg}$).

Morphine ($1-2 \text{ mg/kg}$) does not produce such an effect, at high dose levels it prolongs the latent period of motor response.

The reduction of the degree of interoceptive inhibition of efferent reactions is related to the effect of analgesics both at the level of the spinal cord and overlying structures as well.

ВЛИЯНИЕ АНАЛГЕТИКОВ НА ТОРМОЖЕНИЕ СГИБАТЕЛЬНОГО И КОЛЕННОГО РЕФЛЕКСОВ ПРИ ИНТЕРОЦЕПТИВНОМ РАЗДРАЖЕНИИ У СПИНАЛЬНЫХ КОШЕК

А. В. Вальдман

В предыдущих работах (Вальдман, 1953, 1957) было показано, что аналгетики предупреждают развитие торможения сгибательного рефлекса при интероцептивном раздражении у кроликов с интактной нервной системой и у децеребрированных кошек.

Для суждения об уровне переключения висцеральных импульсов и для более детального выяснения точек приложения действия аналгетиков в исследованных реакциях были прослежены те же висцероцентральные взаимоотношения у спинальных животных.

Относительно возможности осуществления висцеро-моторных рефлексов или «корректирующих» (т. е. облегчающих или тормозящих, Черниговский, 1949) влияний с интероцепторов на рефлекторные сокращения скелетной мускулатуры у спинальных животных в литературе существуют две точки зрения.

По опытам Раевского (1938), Толмасской (1948, 1949), Кучинского (1950), для проявления влияний с интероцепторов на скелетную мускулатуру необходима сохранность зрительных бугров или переднего двухолмия.

Другая более многочисленная группа исследователей считает возможным осуществление висцеро-соматических рефлексов на уровне спинного мозга (Фрейсберг, 1875; Макаров, 1926; Дюссе де Баррен и Уард, 1937; Беритов и Бакурадзе, 1943; Даунмен и Макс-уини, 1946; Черниговский, 1947; Булыгин, 1949; Виноградова, 1950 и др.).

Таким образом, согласно более признанному и фактически подкрепленному мнению, влияние интероцептивного раздражения проявляется в отношении соматических рефлексов и у спинальных животных.

ВЛИ
У кошек
перезка спи
Изучение вли
ное состояни
а) раздув
рефлекторны
регистрация
б) раздув
щений больш
жении малоб
в) электр
тельностью С
него брыжее
шеберцовой
ция) при ра
Центрalli

из листков
электроды т
зашивалась.
менного ток
вал мышечн
раздражения
При всех
лялось влия
торных реак
щих аналгет

Механогр
дувании моче
мышечных со
раздуванием
чем в опытах
при самом с
каких-либо
Однако в час
вании мочево
ние амплитуд
ных кошек. Г
водило к боль
ния сгибатель
стимулирующе
нальный рефл

ВЛИЯНИЕ АНАЛГЕТИКОВ НА ИНТЕРОЦЕПТИВНОЕ ТОРМОЖЕНИЕ СГИБАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА

Методика

У кошек производилась последовательная децеребрация и перерезка спинного мозга на уровне IX—XI грудных позвонков. Изучение влияния интероцептивного раздражения на функциональное состояние спинного мозга производилось в трех вариантах:

а) раздуванием мочевого пузыря на фоне ряда последовательных рефлекторных сокращений большеберцовой мышцы (графическая регистрация) при раздражении малоберцового нерва;

б) раздуванием мочевого пузыря на фоне рефлекторных сокращений большеберцовой мышцы (регистрация биотоков) при раздражении малоберцового нерва;

в) электрическим раздражением (прямоугольные стимулы длительностью 0,5 мсек с частотой от 5 до 100 гц) подчревного или нижнего брыжеечного нервов на фоне рефлекторных сокращений большеберцовой или полусухожильных мышц (графическая регистрация) при раздражении малоберцового нерва.

Центральные отрезки висцеральных нервов после выделения их из листков брыжейки толстой кишки помещались в погружные электроды типа шеррингтоновских, после чего брюшная полость зашивалась. Отводимые биотоки подавались через усилитель переменного тока к катодному осциллографу. Один из лучей фиксировал мышечные биотоки, другой служил отметкой интероцептивного раздражения.

При всех вариантах методики предварительно повторно определялось влияние интероцептивного раздражения на течение рефлекторных реакций, после чего внутривенно вводился один из следующих анальгетиков: морфин, кодеин или промедол.

Результаты опытов

Механографическая запись сгибательного рефлекса при раздувании мочевого пузыря. При механической записи рефлекторных мышечных сокращений механическое раздражение мочевого пузыря раздуванием в меньшей степени сказывалось на течении рефлекса, чем в опытах на децеребрированных животных. В ряде опытов даже при самом сильном интероцептивном раздражении не отмечалось каких-либо изменений в осуществлении спинального рефлекса. Однако в части экспериментов на спинальных кошках при раздувании мочевого пузыря отмечалось такое же торможение (уменьшение амплитуды) сгибательного рефлекса, как и у децеребрированных кошек. Причем усиление интероцептивного раздражения приводило к большему снижению амплитуды вплоть до полного угнетения сгибательного рефлекса. В отдельных случаях наблюдалось стимулирующее влияние интероцептивного раздражения на спинальный рефлекс.

Аналгетики уменьшали тормозящее влияние интероцептивного раздражения у спинальных животных. Так, например, в одном из опытов раздувание мочевого пузыря (80 и 100 мм рт. ст.) привело к значительному уменьшению амплитуды рефлекторных сокращений. Морфин в дозе 2 мг/кг снизил степень тормозной реакции, так что раздувание мочевого пузыря в той же или даже большей степени не сопровождалось более резким угнетением рефлекса (рис. 1).

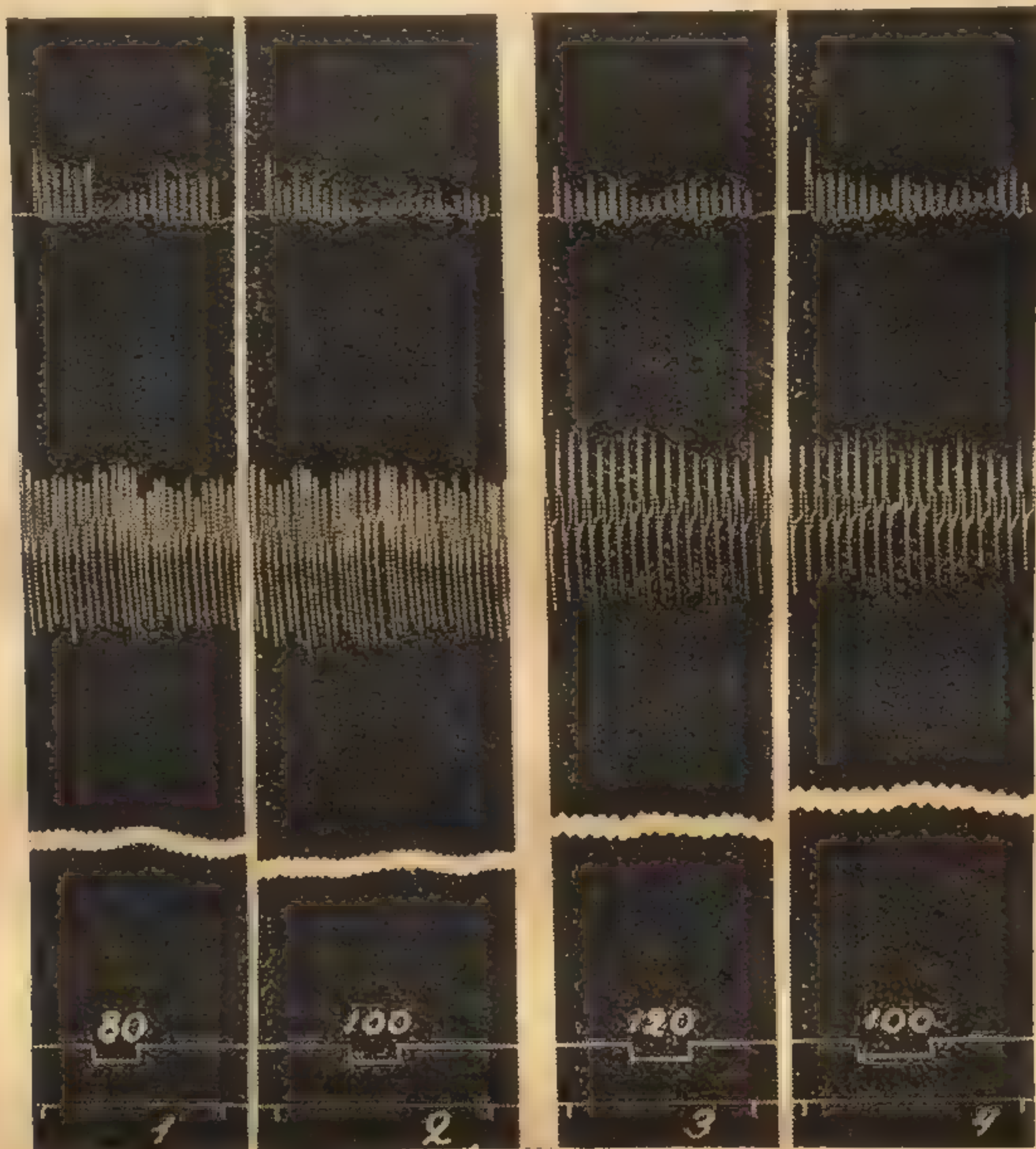


Рис. 1. Влияние морфина на интероцептивное торможение сгибательного рефлекса.

1 и 2 — норма; 3 и 4 — после 2 мг/кг морфина. Цифры на отметке раздражения — раздувание мочевого пузыря в мм рт. ст.

Промедол в дозе 0,5—1 мг/кг, так же как и у децеребрированных кошек, уменьшал тормозящее влияние со стороны мочевого пузыря. По мере разрушения аналгетика в организме интероцептивное торможение рефлекса восстановилось.

Запись рефлекторных биотоков большеберцовой мышцы при раздувании мочевого пузыря. Механическое раздражение интероцепторов мочевого пузыря в большей мере сказывалось на амплитуде рефлекторных биотоков, чем на механической регистрации мышеч-

ного сокращения
дувание мочево
ческих потенц
На рис. 2 п
изменение реф
дувании моче
токи, возника
100 в минуту;
тивного раздра



Рис. 2. Измен

1а — торможение би
1б — то же на высо
100 мм рт. ст.; 3 —
шение тормозящего
мочевого пузыря (с

в нем достигает
рого времени (2
ной линией ни
Амплитуда
выходят за экр
жения обнаруж
с одновременн
непродолжитель
дух. Это сопро
явлением добав
лекторных биот
При более и
зыря происходит
риодическими по

ного сокращения, однако и при таком методе не во всех случаях раздувание мочевого пузыря оказывало влияние на величину электрических потенциалов мышцы.

На рис. 2 приведено несколько осциллограмм, отображающих изменение рефлекторных биотоков большеберцовой мышцы при раздувании мочевого пузыря. Нижний луч фиксирует мышечные биотоки, возникающие при раздражении малоберцового нерва с ритмом 100 в минуту; верхний — начало и продолжительность интероцептивного раздражения. При раздувании мочевого пузыря давление

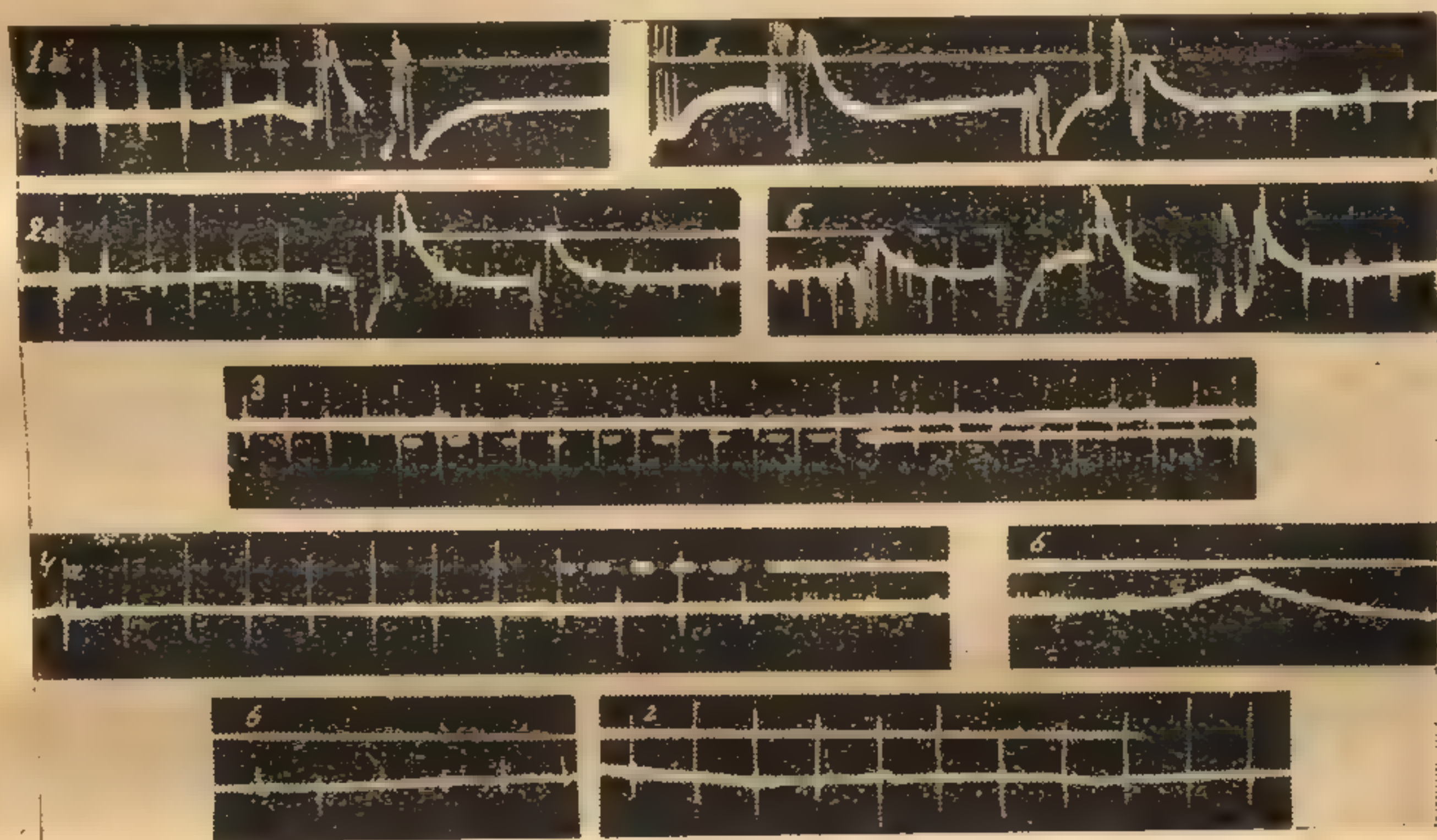


Рис. 2. Изменение рефлекторных биотоков большеберцовой мышцы при раздувании мочевого пузыря.

1а — торможение биотоков в начальный момент раздувания мочевого пузыря до 60 мм рт. ст.; 1б — то же на высоте раздражения; 2а и 2б — то же при раздувании мочевого пузыря до 100 мм рт. ст.; 3 — стимулирующее влияние интероцептивного раздражения; 4 — уменьшение тормозящего влияния интероцептивного раздражения при длительном раздувании мочевого пузыря (а — начало раздражения; б — через 20 секунд; в — через 40 секунд; г — через 2 минуты).

■ нем достигает желаемой величины постепенно, в течение некоторого времени (2—3 секунды). Это отмечено на осциллограмме пунктирной линией нижнего луча.

Амплитуда рефлекторных биотоков в начале записи велика (токи выходят за экран). В начальный момент интероцептивного раздражения обнаруживается мышечное подергивание (смещение луча) с одновременным резким уменьшением амплитуды биотоков. После непродолжительного раздувания из мочевого пузыря выпущен воздух. Это сопровождается тоническими сокращениями мышцы, появлением добавочных «спонтанных» сокращений. Амплитуда рефлекторных биотоков опять возрастает.

При более интенсивном раздражении рецепторов мочевого пузыря происходит полное угнетение рефлекторных сокращений с периодическими подергиваниями мышцы (пусковые реакции).

При сохранении неизменного давления в мочевом пузыре постепенно развивалась адаптация рецепторов и амплитуда биотоков постепенно возрастала, но никогда не достигала исходного уровня.

В отдельных случаях на высоте интероцептивного раздражения регистрировалась «самопроизвольная» импульсация: множественные нерегулярные биотоки меньшей амплитуды с частотой повторения примерно 20—40 в секунду.

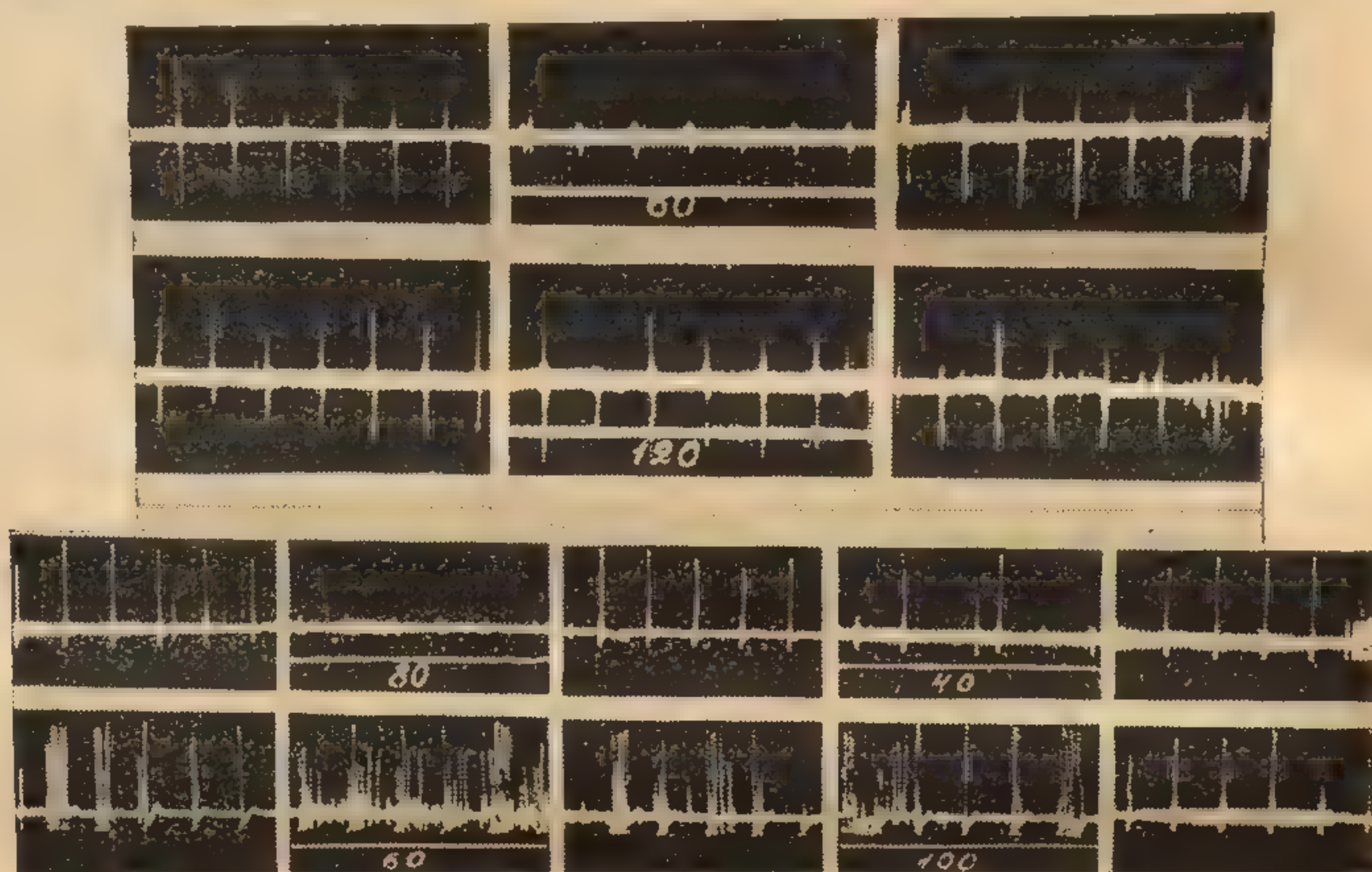


Рис. 3. Влияние анальгетиков на торможение рефлекторных биотоков большеберцовой мышцы при интероцептивном раздражении.

Вверху — рефлекторные биотоки до (верхний ряд) и после (нижний ряд) 2 мг/кг морфина; внизу — рефлекторные биотоки до (верхний ряд) и после (нижний ряд) 6 мг/кг кодеина. Нижний луч — отметка раздувания мочевого пузыря; цифры — степень раздувания ■ мм рт. ст.

Наряду с тормозящим влиянием в некоторых опытах можно было обнаружить и облегчающее влияние интероцептивного раздражения: амплитуда рефлекторных биотоков во время раздувания мочевого пузыря возрастала.

Под влиянием анальгетиков интероцептивное раздражение перестает вызывать торможение рефлекторных биотоков. Так, в одном из опытов при раздувании мочевого пузыря до 60 мм рт. ст. амплитуда биотоков снизилась в 4—5 раз. После введения морфина в дозе 2 мг/кг рефлекторные биотоки, неизменные по амплитуде, регистрировались при раздувании мочевого пузыря до 120 мм рт. ст. (рис. 3, вверху).

В опыте, представленном на рис. 3, внизу, угнетение рефлекторных биотоков проявлялось при незначительной степени раздувания мочевого пузыря (40—80 мм рт. ст.). Под влиянием кодеина (6 мг/кг)

значительно (А. Л. С. С.)
ождалось снижения
Механографический
ческом раздражении
ние подеревного
более постоянный
рефлекторные сокра
пропорционально
Морфин в дозах
степень торможения

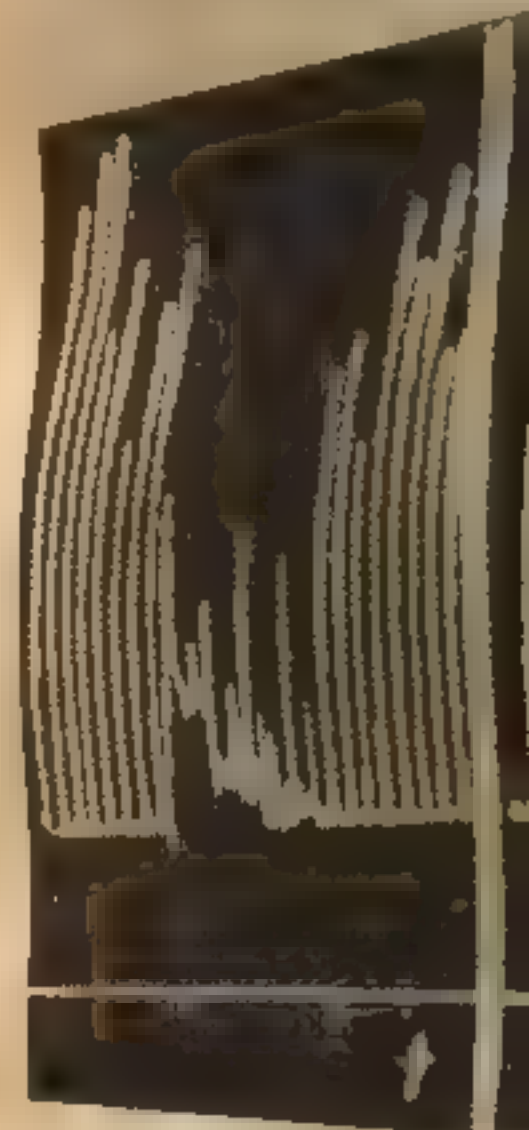


Рис. 4. Влияние кодеина на рефлекторные биотоки большеберцовой мышцы при интероцептивном раздражении.

1 и 2 — норма; 3 — через 15 мин

цено-моторные пр
эффект наблюдало
(рис. 4).

Полученные ф
ратуре положени
раздражения на
ных животных, хо
гом зависит от м
Факт тормож
ных свидетельст
суется в соотве
ствуется с экстер
Все изученные
ние сгибательного
дозах, что и у кро
рованных кошек
Разумеется, так
в опытах фигури
все же основани

значительно более сильное интероцептивное раздражение не сопровождалось снижением амплитуды биотоков.

Механографическая запись сгибательного рефлекса при электрическом раздражении висцеральных нервов. Электрическое раздражение подчревного или нижнего брыжеечного нерва вызывало наиболее постоянный эффект, однотипный в обоих случаях, а именно: рефлекторные сокращения затормаживались (амплитуда их падала) пропорционально силе раздражения.

Морфин в дозах 2—3 мг/кг уменьшал (но не устранял полностью) степень торможения сгибательного рефлекса и подавлял также вис-

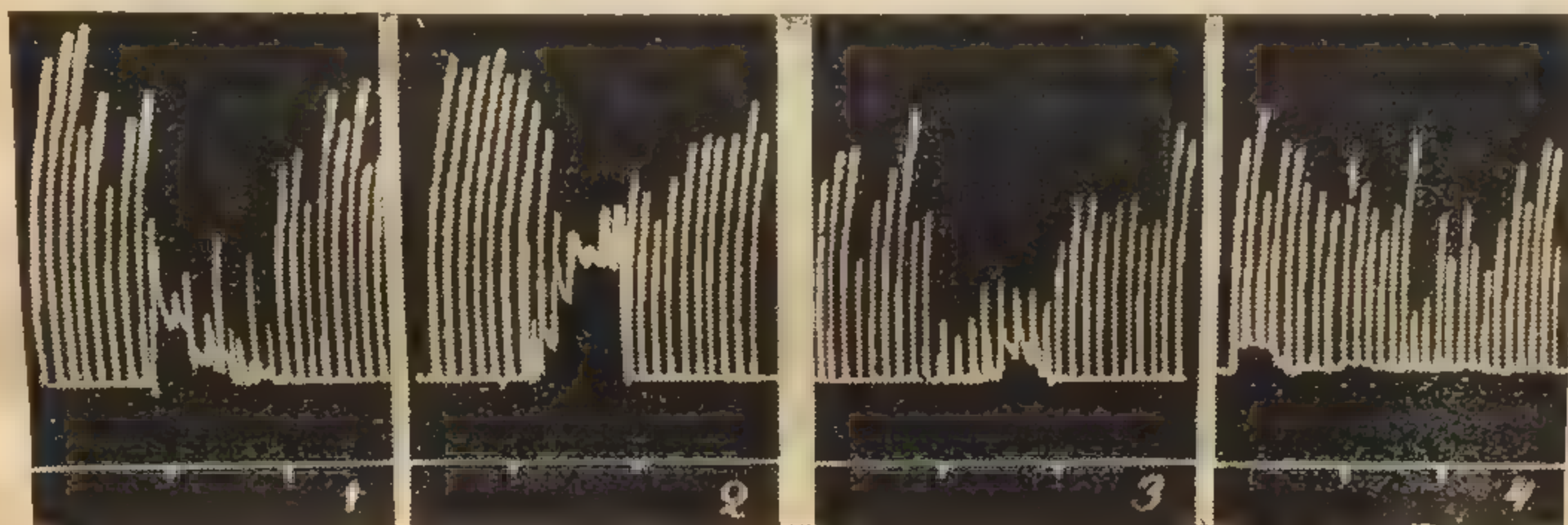


Рис. 4. Влияние кодеина на торможение сгибательного рефлекса при электрическом раздражении нижнего брыжеечного нерва.

1 и 2 — норма; 3 — через 1 минуту после введения 5 мг/кг промедола; 4 — через 15 минут.

церо-моторные проявления («пусковые» влияния). Аналогичный эффект наблюдался и после введения кодеина в дозах 3—5 мг/кг (рис. 4).

Обсуждение результатов

Полученные факты подтверждают более распространенное в литературе положение относительно того, что влияние интероцептивного раздражения на рефлекторные реакции проявляется и у спинальных животных, хотя и не так закономерно. Результат опыта во многом зависит от методики.

Факт торможения рефлекторной реакции у спинальных животных свидетельствует о том, что интероцептивное раздражение адресуется в соответствующие сегменты спинного мозга, где и взаимодействует с экстероцептивным.

Все изученные анальгетики устраняют интероцептивное торможение сгибательного рефлекса у спинальных животных почти в тех же дозах, что и у кроликов с интактной нервной системой, и децеребрированных кошек (см. таблицу на стр. 134).

Разумеется, такое сопоставление не совсем правомочно, поскольку в опытах фигурируют животные различных видов, но оно дает все же основания для вывода о том, что значительных различий

Дозы анальгетиков, устраняющие интероцептивное торможение сгибательного рефлекса у intactных кроликов, децеребрированных и спинальных кошек

Препарат	Дозы анальгетиков в мг/кг, предупреждающие интероцептивное торможение сгибательного рефлекса		
	у intactных кроликов	у децеребрированных кошек	у спинальных кошек
Морфин	1—2	1—2	2—3
Промедол	2	0,5—1	1
Кодеин	3—5	3	3—5

в дозировке анальгетиков во всех трех случаях не наблюдается. Это говорит о том, что действие анальгетиков в значительной степени развивалось на уровне спинальных сегментов и что в механизме обезболивающего действия анальгетиков спинальный компонент их действия не может не учитываться.

Однако сделанные эксперименты не дают возможности судить, где именно, в каких нервных структурах сегментарного аппарата спинного мозга развивается тормозной эффект и проявляется действие анальгетиков. Поэтому необходимы были дополнительные исследования.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ИНТЕРОЦЕПТИВНОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ПРОПРИОЦЕПТИВНОГО РЕФЛЕКСА

Методика

Сразу же после перерезки спинного мозга у кошек при сохранении глубокого наркоза производилось выделение четырехглавой мышцы бедра от группы флексоров и аддукторов путем перерезки сухожилий этих мышц. Из большеберцовой кости, начиная с верхней трети ее вверх, до коленного сустава, выпиливался кусок ventральной поверхности кости с местом прикрепления сухожилия надколенника. Дистальный конец костного отпила соединялся с изотоническим миографом, отягощенным грузом 0,5—1,5 кг. Бедренная кость при помощи гвоздя фиксировалась под углом 45°. Коленный рефлекс вызывался периодическими ударами по сухожилию четырехглавой мышцы с ритмом 20—30 раз в минуту посредством электромагнитного ударника. Ответная реакция регистрировалась графически.

Результаты опытов

Во всех опытах раздувание мочевого пузыря вызывало угнетение коленного рефлекса пропорционально силе интероцептивного раздражения. Иногда торможение наблюдалось только в самом начале раздувания и при выпуске воздуха из мочевого пузыря, так что полностью выпадали или резко уменьшались один-два рефлексорных

ответа. Торможение
Иногда вслед за



Рис. 5. Влияние м

1 и 2 — норма; 3 — по

вивалось тониче
личение амплитуды



Рис. 6. Влияние пр

1 и 3 — раздувание мо
нерва частотой

Во всех опыта
коленного рефле
ностью устранял

ответа. Торможение могло быть и более длительным, до 5 секунд. Иногда вслед за прекращением интероцептивного торможения раз-

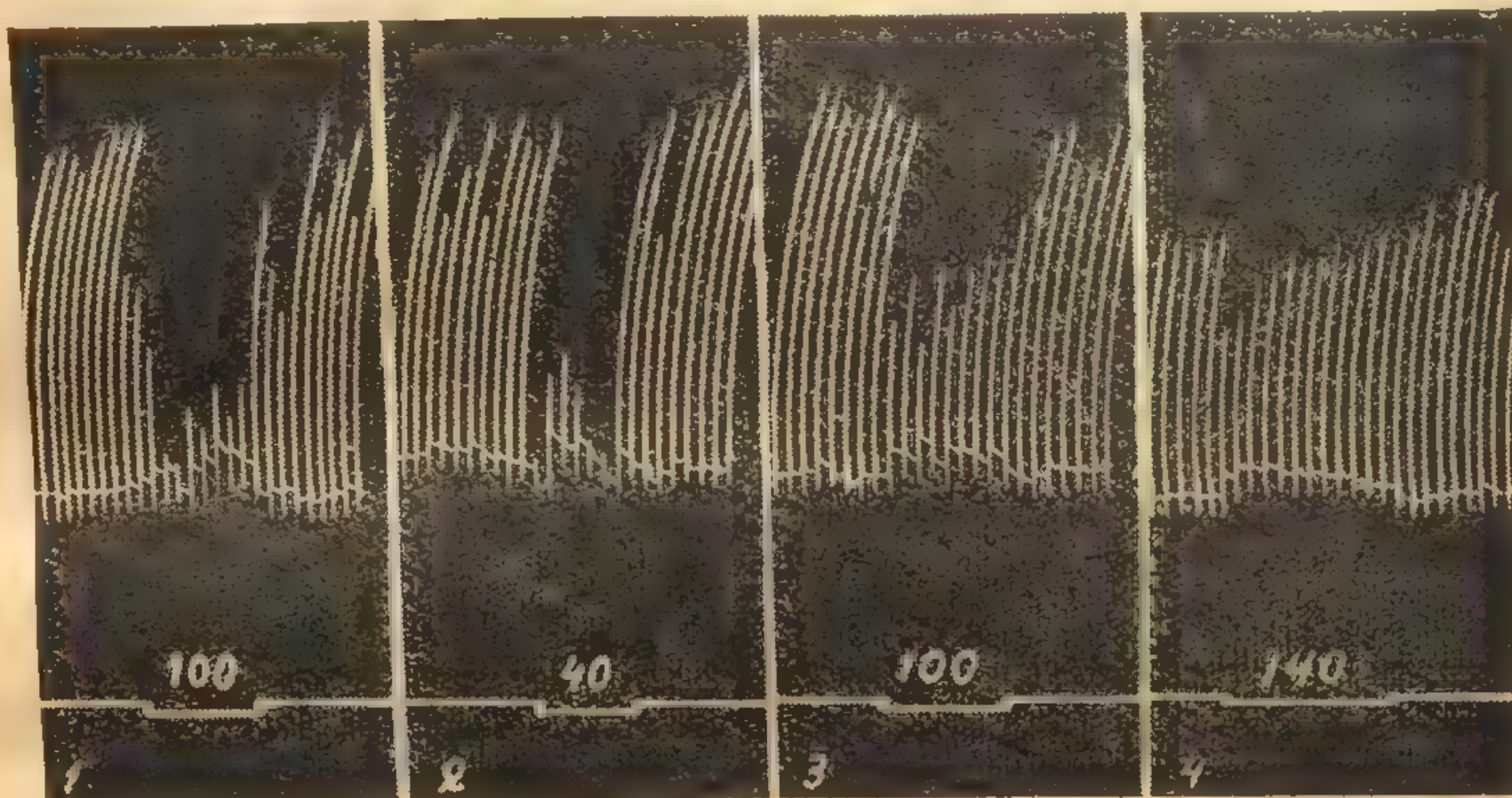


Рис. 5. Влияние морфина на торможение коленного рефлекса при раздувании мочевого пузыря.

1 и 2 — норма; 3 — после 3 мг/кг морфина; 4 — после повторного введения 3 мг/кг морфина.

вивалось тоническое напряжение экстензора или вторичное увеличение амплитуды ответных движений.

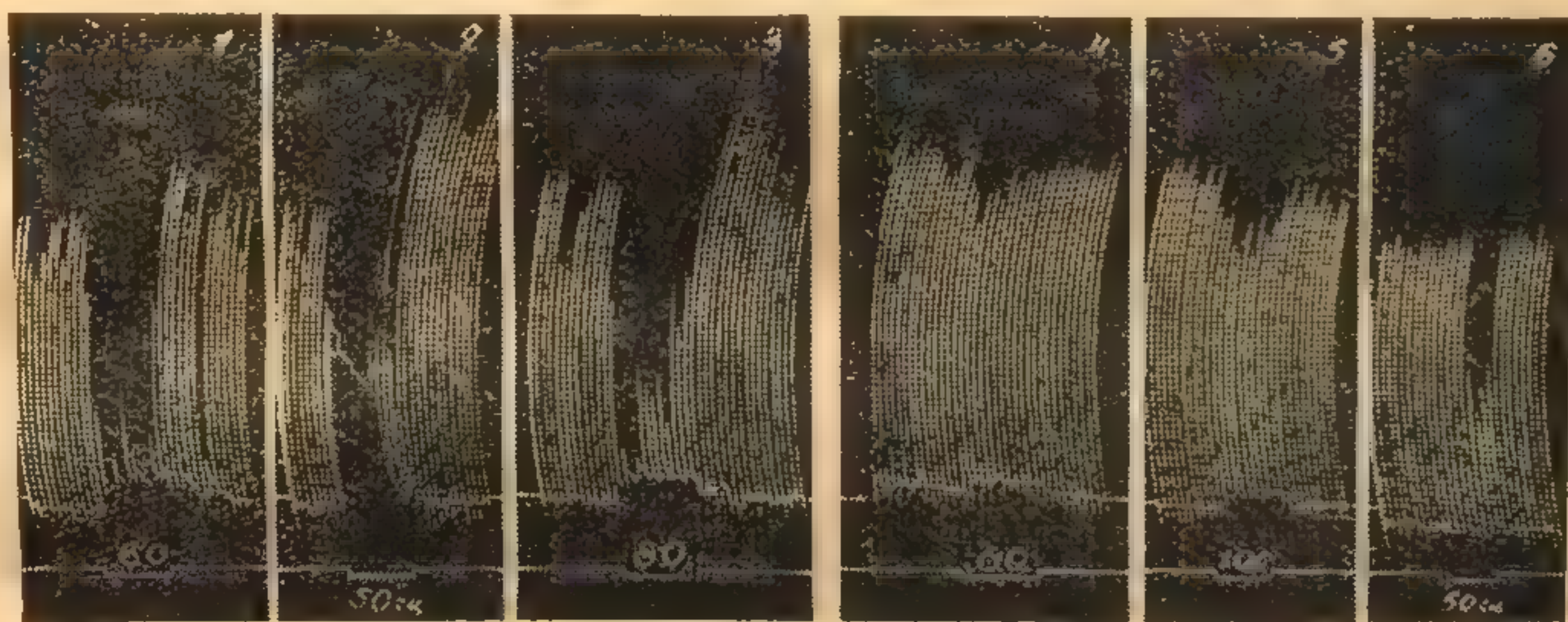


Рис. 6. Влияние промедола на интероцептивное и реципрокное торможение коленного рефлекса.

1 и 3 — раздувание мочевого пузыря до 60 мм рт. ст.; 2 — раздражение малоберцового нерва частотой 50 гц; 4, 5 и 6 — то же после введения 5 мг/кг промедола.

Во всех опытах морфин отчетливо уменьшал степень торможения коленного рефлекса при интероцептивном раздражении или полностью устранял таковое. На рис. 5 представлен один из опытов,

■ котором раздувание мочевого пузыря (40 и 100 мм рт. ст.) сопровождалось резким угнетением рефлекторных сокращений. Морфин ■ общей дозе 6 мг/кг полностью предупредил развитие торможения, так что даже значительно более сильное раздувание мочевого пузыря (140 мм рт. ст.) не оказывает эффекта. Аналогичные результаты были получены и с фенадоном в дозе 5 мг/кг.

При сопоставлении влияния промедола на торможение коленного рефлекса, возникающее при поочередном раздражении интероцепторов мочевого пузыря и ипсилатерального малоберцового нерва (рис. 6), можно видеть, что торможение в значительной мере или полностью устраняется в обоих случаях.

Обсуждение результатов

Согласно современным неврологическим данным, взаимодействие интеро- и экстероцептивных импульсов может происходить либо в области желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, либо в области вставочных нейронов, либо на самих мотонейронах. Аfferентные пути от внутренних органов вступают в спинной мозг через задние рога его. Таким же путем передаются и аfferентные импульсы с экстероцепторов. Однако в процессе филогенеза позвоночных еще на ранних этапах развития происходит разделение двух видов чувствительности—общей и раздельной (дискриминационной). Эти две категории аfferентной системы различаются как по функции, так и морфологически (Сепп, 1949). Первая — проводится тонкими миэлиновыми и немиэлиновыми волокнами, располагающимися в латеральных отделах задних корешков; вторая — толстыми миэлиновыми, медиально расположенными волокнами (Рэнсон, 1914; Сцентаготаи и Кисс, 1949).

Подробные гистологические наблюдения Пирсона (1952) позволяют считать (рис. 7), что конечные тонкие миэлиновые и немиэлиновые волокна аfferентных нейронов могут заканчиваться на клетках желатинозной субстанции, на дорзальных дендритах этих клеток, на клетках спинного мозга. По этим тонким аfferентным путям передаются болевая и, возможно, температурная чувствительность. Таким образом, путь болевой чувствительности весьма сложен уже на уровне спинальных сегментов и включает аfferентный нейрон спинального ганглия, основные нейроны желатинозной субстанции, перикорнуальные клетки, нейроны собственного ядра задних рогов, т. е. не меньше 4 нейронов.

Аfferентные пути толстых миэлиновых волокон (тактильная, проприоцептивная чувствительность) проходят желатинозную субстанцию без перерыва и непосредственно контактируют на клетках собственного ядра или мотонейронах.

Центральная локализация путей висцеральной чувствительности мало изучена. Однако можно считать, что в отношении восприятия, по крайней мере повреждающих болевых раздражений, имеется аналогия с общей кожной чувствительностью.

Таким образом, м.
ваться в желатиноз
имеют с...
поверхности. Так
ламического тракта.
Механизм развития
рефлекса (дуга ко

gelatin
subst

nucle
propri

Рис. 7. Схема

интероцептивном
образом. Нервное
систем, способных
числе и от интерс
ности, доказывает
ных реакций, на
при сильном раздр
опытах и пр. Аф
мотонейронов не

Таким образом, висцеральные импульсы должны также адресоваться в желатинозную пластинку задних рогов, где они могут взаимодействовать с афферентными импульсами, исходящими с кожной поверхности, так как переключаются на те же нейроны спино-таламического тракта.

Механизм развития торможения проприоцептивного коленного рефлекса (дуга которого не содержит вставочных нейронов) при

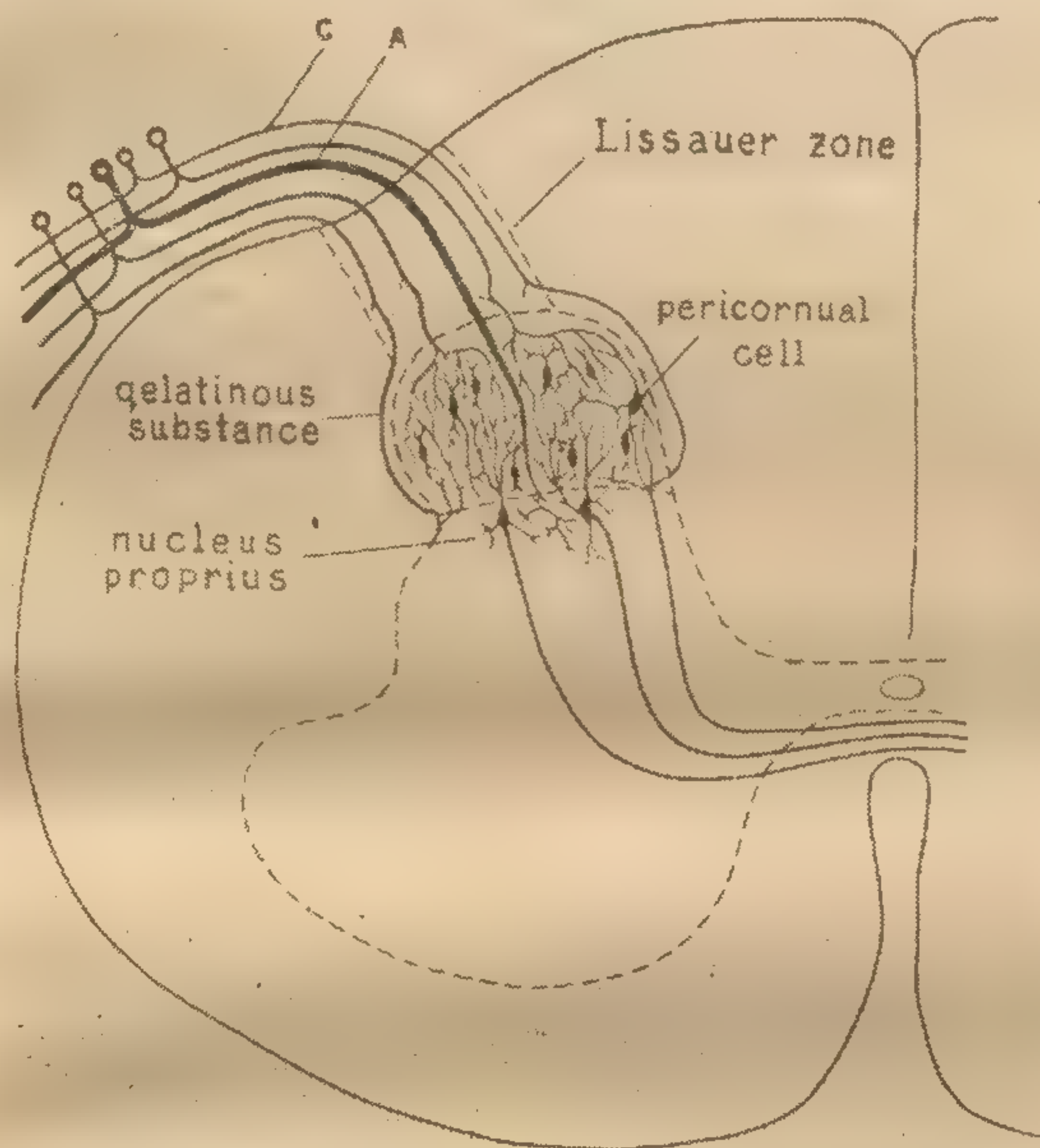


Рис. 7. Схема гистологического строения желатинозной формации спинного мозга (по Пирсону, 1952).

интероцептивном раздражении можно представить следующим образом. Нервное возбуждение с аксонов различных афферентных систем, способных вызывать торможение коленного рефлекса, в том числе и от интероцепторов, достигает мотонейронов. Это, в частности, доказывается возможностью осуществления висцеро-моторных реакций, наличием «спонтанной» импульсации мотонейронов при сильном раздражении интероцепторов мочевого пузыря в наших опытах и пр. Афферентные импульсы, как правило, достигают мотонейронов не по прямым путям, а через системы вставочных

нейронов. Относительно проведения интероцептивных афферентных импульсов нам не удалось найти в литературе прямых экспериментальных данных. Значительно полнее этот вопрос разработан в отношении проведения афферентных раздражений, затормаживающих коленный рефлекс с проприоцепторов антагонистических мышц и кожи.

Вопреки ранее распространенному мнению относительно того, что проприоцептивные импульсы с антагонистических мышц по разветвлениям аксона непосредственно переключаются на соматомоторный нейрон и производят «прямое» или «моносинаптическое» торможение его (Ллойд, 1941), Икклз и его сотрудники в серии работ доказывают наличие вставочного нейрона на пути этих «тормозных» импульсов. Таким образом, очевидно, всякие коллатерали афферентных путей, способные вызвать угнетение мотонейронов, контактируют с ними не непосредственно, а минимум через один вставочный нейрон.

На основании всего сказанного можно предположить, что интероцептивное торможение коленного рефлекса осуществляется через систему промежуточных нейронов, оказывающих тормозящее влияние на мотонейрон.

Аналгетики даже в сравнительно больших дозах не оказывали в наших опытах значительного влияния на амплитуду сухожильного рефлекса, что соответствует литературным данным. Отсюда может быть сделан вывод о том, что аналгетики не оказывают влияния ни на двигательные нейроны, ни на разветвления аксонов афферентного нейрона, ни на их синапсы. Это полностью согласуется с нашими прежними наблюдениями о малой чувствительности нервных элементов дуги коленного рефлекса к различным фармакологическим веществам с угнетающим и возбуждающим типом действия. В частности, коленный рефлекс продолжает осуществляться даже во время глубокого наркоза (Вальдман, 1950).

Согласно современным представлениям, аналгетики действуют сильнее всего на систему вставочных нейронов (Виклер, 1950), снижая их функциональную подвижность, способствуя развитию в них пессимального состояния (Круглов, 1955). Тем самым затрудняется и проведение «тормозящих» импульсов к мотонейронам как со стороны интеро-, так и экстероцептивного поля.

Еще в старых наблюдениях А. Я. Данилевского (1866, 1867) было показано, что морфин угнетает осуществление «страстных» рефлексов и не влияет или даже обостряет «тактильные» рефлексы. Под «страстными» рефлексами А. Я. Данилевский понимал такие, при которых происходит широкая иррадиация нервного возбуждения по массе серого вещества спинного мозга по «страстной системе» рефлекторного аппарата, представляющей собой «сложную систему сообщения между клеточками», в которой происходит образование «болезненно-чувственного возбуждения», передаваемого затем в головной мозг и воспринимаемого как болевое ощущение. Имеются все основания отождествить эту «страстную систему» с желатинозной пластинкой спинного мозга.

Ввиду того, что
тильную чувствительность,
положить, что
на систему ас-
этом будет затру-
ных импульсов

В заключение
торможения фле-
сит от угнетения
динирующем ап-
ции — и значите-
на чувствитель-

1. Раздувание
подчервного не-
лекс у спиналь-

2. Морфин (10
устраняют тор-
ном раздражен-

3. Раздувание
ленный рефлекс
витие этого тор-

4. Устранение
бательного и ко-
нением проведе-

формации задни-

Effect of A
Reflexes Evo

Bladder dis-
inferior inhibi-
electrographic r-
(0.5 mg/kg). co-
produce

Bl-
hine
inhi.

Th
reflexes
pulses in

Ввиду того, что морфин и другие аналгетики не изменяют тактильную чувствительность, сильно угнетая болевую, можно предположить, что влияние аналгетиков больше всего направлено на систему ассоциативных связей желатинозной субстанции. При этом будет затрудняться также проведение «тормозящих» афферентных импульсов с экстеро- и интероцепторов.

В заключение можно высказать предположение, что устранение торможения флексорного и коленного рефлекса аналгетиками зависит от угнетения ими проведения в ассоциативном и первично координирующем аппарате спинного мозга — в желатинозной субстанции — и значительно меньше во вставочных нейронах, без влияния на чувствительные и двигательные нервные клетки.

ВЫВОДЫ

1. Раздувание мочевого пузыря или электрическое раздражение подчревного нерва тормозят полисинаптический сгибательный рефлекс у спинальных кошек.

2. Морфин (2 мг/кг), промедол (0,5—1 мг/кг), кодеин (3—5 мг/кг) устраняют торможение сгибательного рефлекса при интероцептивном раздражении.

3. Раздувание мочевого пузыря тормозит моносинаптический коленный рефлекс. Морфин и фенадон (3—5 мг/кг) предупреждают развитие этого торможения.

4. Устранение аналгетиками интероцептивного торможения сгибательного и коленного рефлексов, очевидно, связано с затруднением проведения интероцептивных импульсов в желатинозной формации задних рогов.

Effect of Analgesics on the Inhibition of Flexor and Knee Reflexes Evoked by Interoceptive Stimulation in Spinal Cats

A. V. Valdman

Bladder distension or electric stimulation of n. mesentericus inferior inhibit the multisynaptic flexor reflex (myographic and electrographic records) in spinal cats. Morphine (2 mg/kg), promedole (0.5 mg/kg), codeine (3—5 mg/kg) avoid the flexor reflex inhibition produced by interoceptive stimulation.

Bladder distension inhibits the monosynaptic knee jerk. Morphine and phenadone (3—5 mg/kg) prevent the development of this inhibition.

The avoidance of interoceptive inhibition of flexor and knee reflexes is due to the difficulty of transmission of interoceptive impulses in gelatinous formation of posterior horns of the spinal cord.

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ НАРКОТИКОВ И КУРАРЕПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ

А. И. Шевченко

Широкое применение курареподобных соединений для расслабления скелетной мускулатуры в комбинации с наркотическими веществами поставило перед хирургами и фармакологами задачу более подробного изучения комбинированного действия этих двух групп фармакологических веществ на нервно-мышечную передачу.

Обнаруженный хирургами факт усиления кураризирующего эффекта мышечных релаксантов при эфирном наркозе (Григорьев и Аничков, 1953 и др.) по-разному трактуется фармакологами: либо как результат центрального взаимодействия этих веществ (Пик и Рихардс, 1947), либо как синергизм в области мионеврального соединения (Нэс, 1949; Сэхэр, 1951). Кроме того, замечено, что синергизм наркотических и курареподобных веществ при различных сочетаниях проявляется по-разному (Нэс, 1949; Краатц, Клюкмен и Шилдс, 1954; Ламмерс, 1954). Поэтому представляло интерес изучить комбинированное действие широко применяемых наркотических веществ, относящихся к двум различным химическим группам (эфира, гексенала, тиопентала), с курареподобными веществами (d-тубокурарином, диплацином, декаметонием, дитилином), обладающих различными механизмами действия.

Методика

У децеребрированных кошек раздражался периферический отрезок большеберцового нерва короткими сериями (10 секунд) прямоугольных стимулов с частотой 0,5—300 гц с интервалами между ними в 30 секунд. Регистрировалась механическая реакция икроножной мышцы или ее токи действия посредством шлейфного осциллографа. Во время опыта животное находилось под искусственным дыханием. Вещества вводились внутривенно.

Влияние наркотиков
ченые в наших опытах
вызывали затруднения
кураризирующим эфиром
3,с под влиянием су
снижается амплитуда
ния при этом сдвига



Рис. 1. Комбинированное действие наркотических веществ и курареподобных веществ на нервно-мышечную передачу. а — исходный фон; б — после введения наркотика.

углубляясь на боль
нала в наркотическо
эфира.

Под влиянием наркотика
снижение амплитуды
мальная реакция на

Тиопентал в наших
оказывал еще меньш

нал. Как видно на р
только углубление п

и лишь в отдельных п
шений.

Все изученные нар
характер одиночных

Результаты опытов

Влияние наркотиков на нервно-мышечную передачу. Все изученные в наших опытах наркотики в наркотических концентрациях вызывали затруднение нервно-мышечной передачи. Наибольшим кураризирующим эффектом обладает эфир. Как видно на рис. 1, с, 3, с под влиянием субнаркотической концентрации эфира (0,006%) снижается амплитуда мышечных сокращений. Пессимальная реакция при этом сдвигается в сторону меньших частот, одновременно

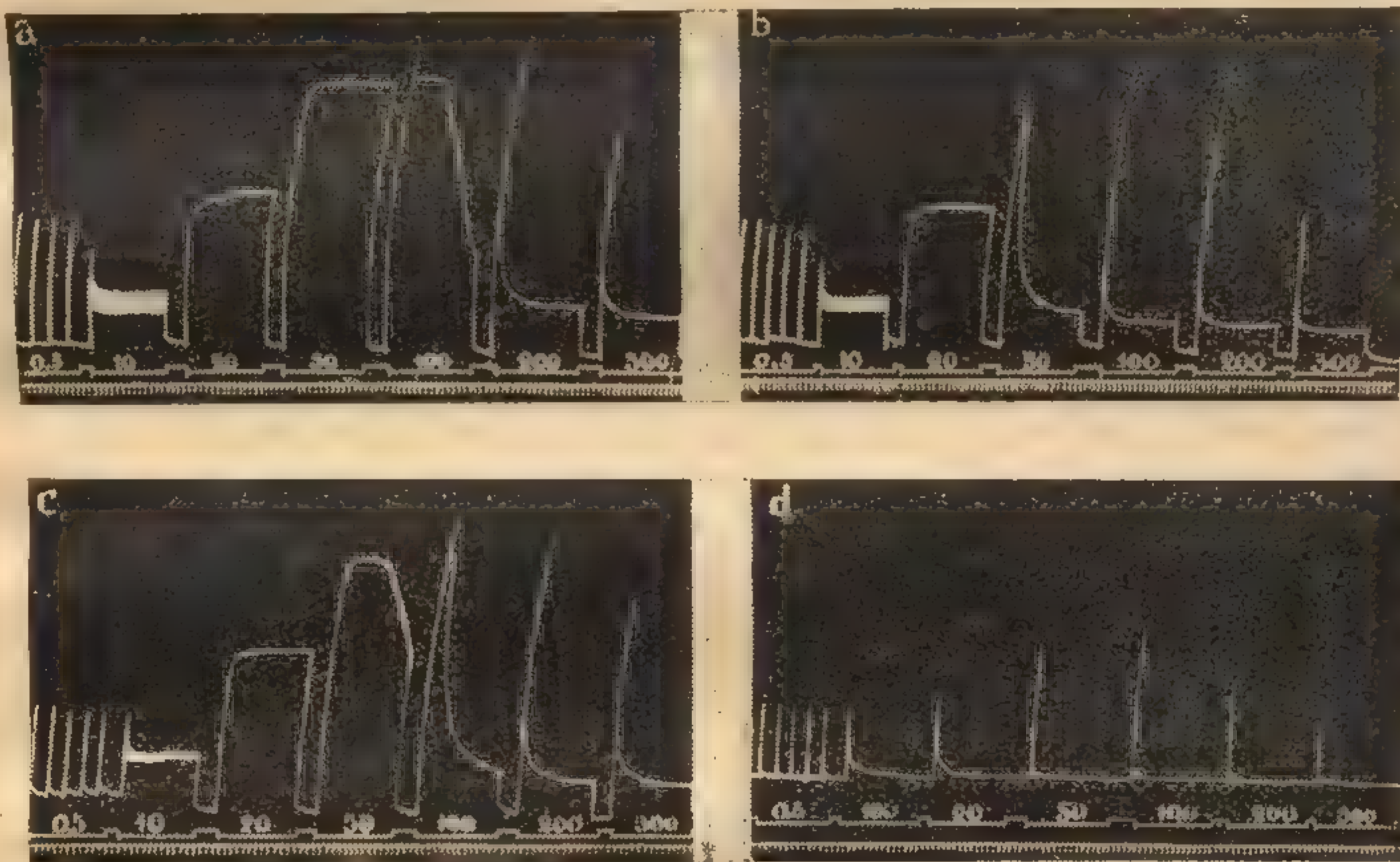


Рис. 1. Комбинированное действие тубокурарина и эфира.

а — исходный фон; б — после введения 0,1 мг/кг тубокурарина; с — после восстановления исходного фона и дачи эфира; д — повторное введение 0,1 мг/кг тубокурарина на фоне эфирного наркоза.

углубляясь на больших частотах. Кураризирующий эффект гексенала в наркотической дозе (15 мг/кг) значительно слабее, чем эфира.

Под влиянием гексенала происходит лишь незначительное снижение амплитуды мышечных сокращений и углубляется пессимальная реакция на больших частотах (рис. 2, с).

Тиопентал в наших опытах в наркотической дозе (15 мг/кг) оказывал еще меньший кураризирующий эффект, чем эфир и гексенал. Как видно на рис. 4, с, под влиянием тиопентала происходит только углубление пессимальной реакции на больших частотах, и лишь в отдельных опытах снижается амплитуда мышечных сокращений.

Все изученные наркотики в наркотических дозах мало изменяли характер одиночных сокращений.

амплитуда мышечных сокращений, а пессимальная реакция, углубляясь на больших частотах, сдвигается в сторону малых частот.

Опыты с декаметонием (С-10). При сочетании С-10 с изученными наркотиками обнаруживается не только синергизм, но в отдельных комбинациях и выраженный антагонизм этих веществ в области мионеврального соединения. Так, эфирный наркоз резко ослабляет кураризирующий эффект С-10. На рис. 3, *d* видно, что С-10, введенный в дозе 0,01 мг/кг ($1/4$ полной кураризирующей дозы), на фоне эфирного наркоза не изменяет картины механи-

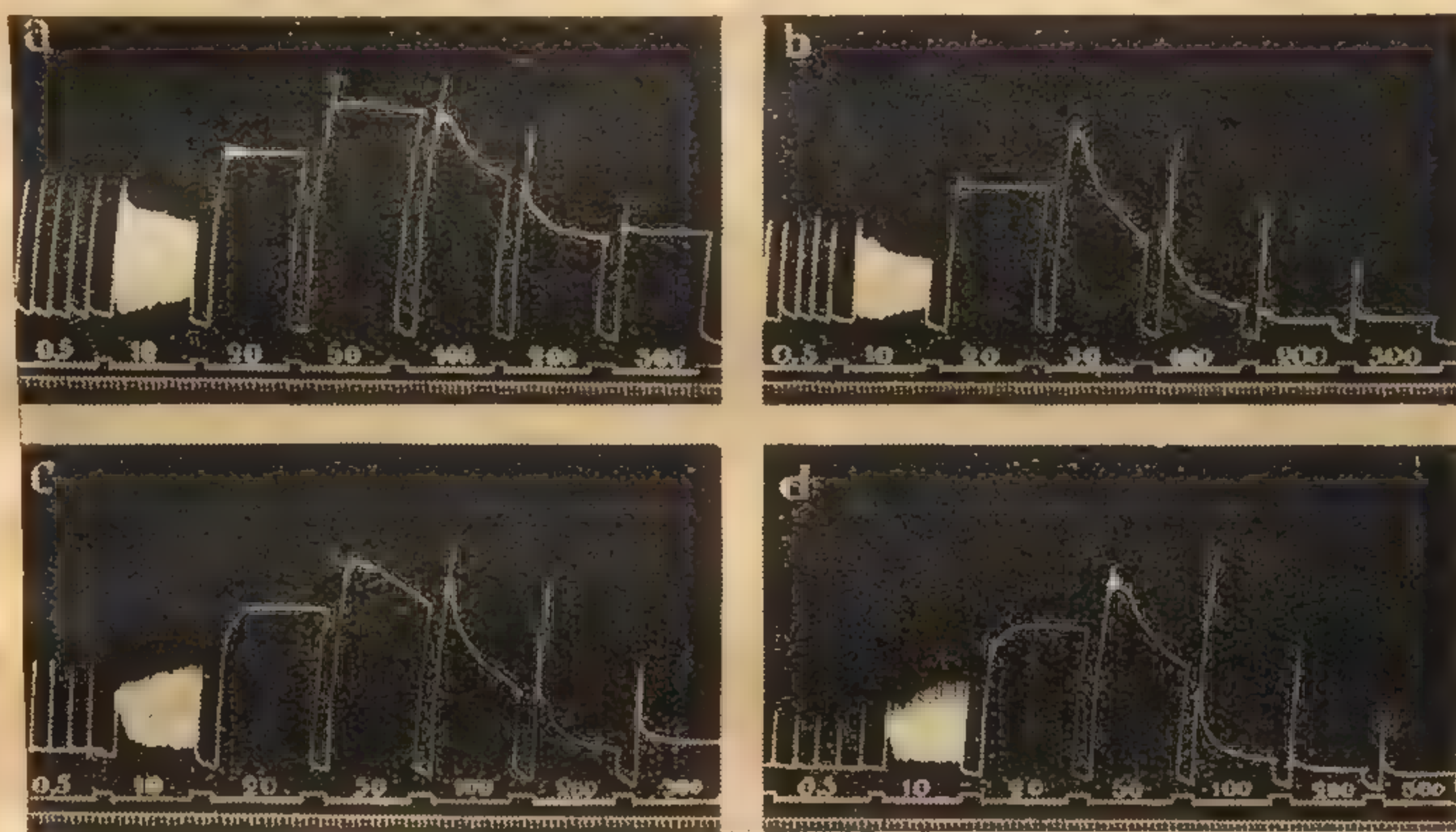


Рис. 3. Комбинированное действие декаметония и эфира.

a — исходный фон; *b* — после введения 0,01 мг/кг декаметония; *c* — после восстановления исходного фона в дачи эфира; *d* — повторное введение 0,01 мг/кг декаметония на фоне эфирного наркоза.

ческой реакции мышцы. В той же дозе при гексеналовом и тиопенталовом наркозе (15 мг/кг) декаметоний оказывает выраженное угнетающее влияние на нервно-мышечную передачу. Тиопентал в небольших дозах (2—3 мг/кг), которые сами повышают амплитуду мышечных сокращений на 15%, снижает кураризирующее влияние С-10 на 10—15%.

Опыты с дитилином. Кураризирующий эффект дитилина (0,015 мг/кг— $1/4$ полной кураризирующей дозы) при эфирном наркозе заметно ослабляется. Это проявляется меньшим углублением пессимальной реакции и снижением амплитуды мышечных сокращений дитилином при эфирном наркозе по сравнению с подобным действием дитилина без наркотика. При комбинации дитилина в той же дозе с гексеналом и тиопенталом (15 мг/кг) всегда проявляется синергизм этих веществ в отношении нервно-мышечного проведения. Как видно на рис. 4, *d*, под влиянием дитилина и тиопентала

происходит большее угнетение нервно-мышечного проведения, чем под влиянием одного дитилина (рис. 4, *b*). Небольшие дозы тиопентала (2—3 мг/кг) в отдельных опытах, как и с С-10, снижает кураризирующий эффект дитилина на 10—15%.

Таким образом, кураризирующее действие дитилина в комбинации с наркотиками во многом сходно с подобным действием С-10.

Изменение токов действия мышцы под влиянием наркотических и курареподобных веществ. Регистрация токов действия мышцы дала возможность подтвердить полученные миограммы. Под влиянием

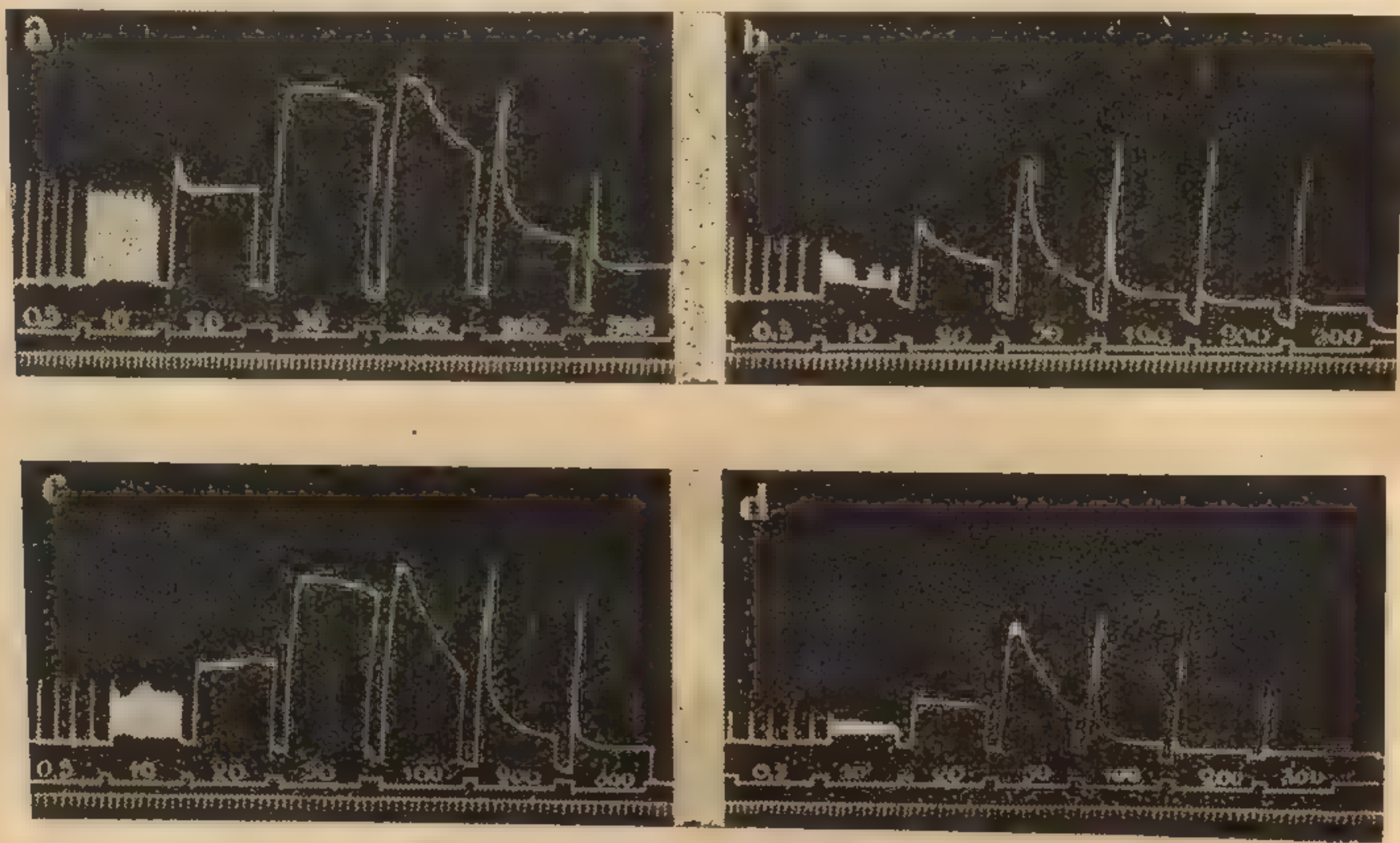


Рис. 4. Комбинированное действие дитилина и тиопентала.

a — исходный фон; *b* — после введения 0,015 мг/кг дитилина; *c* — после восстановления исходного фона и введения 15 мг/кг тиопентала; *d* — повторное введение 0,015 мг/кг дитилина на фоне тиопенталового наркоза.

наркотических и курареподобных веществ биотоки мышцы снижаются соответственно уменьшению ее механической реакции, причем как наркотики, так и курареподобные соединения при раздельном действии и в комбинации существенно не изменяют биотоки при одиночных ритмах раздражения, но резко уменьшают их амплитуду при частых ритмах раздражения.

Обсуждение результатов

Синергизм наркотических и курареподобных веществ в действии на нервно-мышечную передачу в настоящее время является бесспорным фактом, хотя синергизм в различных сочетаниях этих веществ выражен неодинаково, в отдельных случаях вовсе отсутствует. Особенно отчетливо выражен синергизм курареподобных соедине-

ний (тубокурарина, диплацина, пиrolаксона) с летучими наркотиками — эфиром и хлороформом (Нэс, 1949; Григорьев, Аничков, 1953).

Согласно исследованиям Нэса (1949), сочетание $\frac{2}{7}$ полной кураризирующей дозы тубокурарина с $\frac{1}{4}$ кураризирующей дозы эфира вызывает полное нарушение нервно-мышечной передачи. Синергизм курареподобных веществ с барбитуратами и другими твердыми наркотиками выражен в меньшей степени (Краатц и Клюкмэн, 1954), а с газообразными наркотиками такой синергизм вовсе не выявлен, что связано с отсутствием кураризирующего действия у этих соединений (Нэс, 1949).

Краатц и Клюкмэн (1954) и др. при изучении комбинированного действия барбитуратов с курареподобными препаратами нашли, что тиопентал в небольших дозах (1—2 мг/кг) является антагонистом тубокурарина и С-10. Было замечено также, что эфирный наркоз значительно ослабляет кураризирующее действие сукцинилхолина (дитилина) в опытах на кошках (Ламмерс, 1954).

Результаты наших опытов совпадают с данными, имеющимися в литературе. Объяснение полученных фактов комбинированного действия наркотических и курареподобных веществ на нервно-мышечную передачу зависит от взгляда на механизм передачи возбуждения в нервно-мышечном синапсе и от взгляда на механизм действия этих веществ.

В настоящее время большинство авторов придерживается медиаторной теории проведения в нервно-мышечном синапсе (Фельдберг, 1951; Катц, 1956; Теслеф, 1956 и др.). Согласно этой теории, нервные импульсы трансформируются в кванты ацетилхолина, выделяющегося из пресинаптической области. Ацетилхолин повышает ионную проницаемость постсинаптических электрических мембран, вследствие чего возникает интенсивная местная деполяризация концевой пластинки, дающая начало токам действия.

Если придерживаться взглядов, что тубокурарин и диплацин блокируют деполяризующее действие ацетилхолина повышением порога ионной проницаемости мембран (Хант и Кафлер, 1950; Фолдс 1954), а эфир вызывает деполяризацию постсинаптических мембран (Харревельд и Фейген, 1947 и др.), то объяснить синергизм этих веществ в области мионеврального соединения не представляется возможным. Предположение о том, что кураризирующее действие эфира, кроме деполяризации концевой пластинки, обусловлено также и угнетением выделения ацетилхолина из пресинаптической области, дает возможность объяснить этот синергизм. У нас нет прямых данных об угнетении эфиром выделения (или образования) ацетилхолина, но факт, что кураризирующий эффект эфира развивается не сразу после накопления достаточной для этого концентрации его в крови, а только через 30—45 минут (по нашим данным — через 15—20 минут) и то, что небольшие дозы прозерина являются антагонистами эфира по действию на нервно-мышечное соединение, в некоторой степени подтверждают наше предположение.

Синергизм тубокурарина и диплацина с барбитуратами может быть объяснен тем, что все эти вещества уменьшают деполяризующее влияние ацетилхолина на постсинаптические мембраны, повышают порог ионной проницаемости и тем самым снижают местный потенциал в области концевой пластинки. Известно, что барбитураты повышают стабильность электрических мембран мотонейронов спинного мозга (Икклс, 1946), а кураризирующий эффект их осуществляется путем снижения проницаемости постсинаптических мембран для ионов натрия (Теслеф, 1956).

Непонятен факт отсутствия синергизма между С-10 и эфиром и ослабления кураризирующего эффекта дитилина эфиром. Известно, что как эфир, так и эти курареподобные соединения вызывают деполяризацию постсинаптических мембран (Цаймис, 1953). Можно только предположить, что эфир, вызывая деполяризацию концевой пластинки, повышает ее порог к деполяризующему влиянию С-10 и дитилина. Этим можно объяснить и полученный нами факт ослабления кураризирующего действия С-10 от предварительного введения небольших доз дитилина. Очевидно, во всех этих случаях проявляется конкуренция синергистов за влияние на концевую пластинку.

Синергизм между С-10, дитилином и барбитуратами объяснить не представляется возможным. Как уже было отмечено, барбитураты (Теслеф, 1956) повышают порог постсинаптических мембран для проницаемости ионов натрия, ответственных за возникновение потенциала действия (Ходкин, 1951), поэтому, казалось бы, что кураризирующее действие С-10 и дитилина должно было бы ослабляться.

Антагонизм небольших доз тиопентала (2—3 мг/кг) с тубокурарином и С-10 (Краатц и Клюкмэн, 1954) и с С-10 и дитилином в наших опытах объясняется тем, что эти дозы тиопентала в определенных условиях сами увеличивают мышечные сокращения путем стимуляции отдельных мышечных волокон (Краатц, Клюкмэн и Шилдс, 1953).

ВЫВОДЫ

1. При изучении комбинированного действия наркотических и курареподобных веществ на нервно-мышечную передачу было выявлено, что синергизм эфира с тубокурарином и диплацином выражен наиболее сильно, с дитилином значительно слабее, а с декаметонием подобный синергизм вовсе отсутствует.

2. При комбинации гексенала и тиопентала (15 мг/кг) с тубокурарином, диплацином, декаметонием и дитилином выявлен достаточно выраженный синергизм в угнетении нервно-мышечной передачи. Небольшие дозы тиопентала (2—3 мг/кг) в ряде случаев оказались антагонистами С-10 и дитилина.

3. При практическом использовании наркотических и курареподобных веществ представляется возможным уменьшать количество потребляемого наркотика только при правильной комбинации этих веществ.

A Combined Action of Anesthetics and Curare-Like Drugs on the Neuro-Muscular Transmission

A. I. Shevtchenko

In decerebrated cats a peripheral part of tibial nerve was stimulated by means of short series of rectangular pulses of increasing frequency (0,5—300 per sec.) at 30 seconds intervals. Results were recorded by means of myograms and electrograms.

In studying a combined action of anesthetics and curare-like drugs on neuro-muscular transmission it was found that synergism of ether to tubocurarine and dyplacine is most pronounced being considerably weaker to succinylcholine, while to decamethonium the synergism is not to be observed at all. In combination of hexenal and thiopental with tubocurarine, dyplacine, decamethonium and succinylcholine a considerably pronounced synergism is found to be present in depressing the neuro-muscular transmission.

In a number of cases moderate doses of thiopental proved to be antagonistic to decamethonium and succinylcholine.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НОВОКАИНА НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ И ЦЕНТРАЛЬНУЮ ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ

М. И. Тищенко

В настоящее время трудно перечислить все заболевания, при лечении которых применяется новокаин в расчете на его резорбтивное действие, отнесенное к центральной нервной системе или различным вегетативным ганглиям. И все же до сих пор нет единого мнения ни о механизме действия новокаина, ни о точках его приложения в организме. Работами целого ряда авторов установлено влияние новокаина на различные звенья периферической и центральной нервной системы. Так, Карасик и Тихонова (1941), Бабичев (1953) и др. считают, что новокаин обладает холинолитическим действием. Гарвей (1939) обнаружил факт угнетения проведения возбуждения в ганглиях симпатической нервной системы под влиянием новокаина. Харкевичем в нашей лаборатории установлено, что новокаин снижает лабильность ганглионарных синапсов. Лебедев (стр. 160) показал, что новокаин снижает лабильность сердечных узлов блуждающего нерва при резорбтивном действии препарата.

По наблюдениям Риссер и Нейшлос (1921), Канторович (1953), новокаин устраняет ацетилхолиновую контрактуру икроножной мышцы лягушки.

Жако и Вуд (1944) пришли к выводу об антагонизме новокаина и антихолинэстеразных веществ. Правдич-Неминская (1951) считает, что новокаин уменьшает выделение ацетилхолина или активирует холинэстеразу, тогда как Аммон и Ципф (1941), Бабичев (1955) доказывают антихолинэстеразную активность новокаина, во всяком случае *in vitro*. Келоу и Мейкут (1956) показали, что прокаин и его производные в сыворотке крови и эмульсии мозга морской свинки связывают холинэстеразу значительно активнее, чем эзерин и прозерин.

Закусов и Созина (1954) показали, что новокаин может почти полностью подавлять передачу импульсов к органам кровообращения, препятствуя межнейронной передаче возбуждения и сильнее

всего в центральную нервную систему. Таким образом, новокаин влияет на процесс проведения возбуждения в нервной системе. В связи с тем, что новокаин обладает холинолитическим действием, метод Н. Е. Введенского по введению новокаина на лабиринтные синапсы не может применяться. Иначе говоря, проведение возбуждения по синапсам при разрыве синапса новокаином.

Показателем состояния нервной системы является ответ икроножной мышцы на раздражение периферического нерва (10 секунд). При этом наблюдается сокращение икроножной мышцы (0,5 мсек) и графическая запись (0,5 мсек) сокращений икроножной мышцы шлейфным электрографом. Электрографическая запись сокращений икроножной мышцы шлейфным электрографом.

Состояние центральной нервной системы характеризуется сгибанием конечностей при раздражении центрального отдела спинного мозга. При этом наблюдается сокращение икроножной мышцы (0,5 мсек) и графическая запись (0,5 мсек) сокращений икроножной мышцы шлейфным электрографом. Электрографическая запись сокращений икроножной мышцы шлейфным электрографом.

Установка для регистрации сокращений икроножной мышцы. Установлена и использована для регистрации сокращений икроножной мышцы лягушки. Установлена и использована для регистрации сокращений икроножной мышцы лягушки. Установлена и использована для регистрации сокращений икроножной мышцы лягушки.

всего в центральной нервной системе. Каверина и Хаютин (1954) обнаружили неодинаковую чувствительность различных центров спинного мозга к угнетающему действию новокаина.

Таким образом, несомненным является то, что новокаин широко влияет на процессы передачи возбуждения в различных звеньях нервной системы.

В связи с тем, что за последнее время для оценки действия фармакологических веществ находит все более широкое применение метод Н. Е. Введенского, представляло интерес исследовать влияние новокаина на лабильность нервно-мышечных и центральных синапсов. Иначе говоря, целью настоящей работы являлось изучение изменений проведения возбуждения в нервно-мышечных и центральных синапсах при различных ритмах раздражения под влиянием новокаина.

Методика

Показателем состояния нервно-мышечной передачи возбуждения являлся ответ икроножной мышцы децеребрированной кошки на раздражение периферического конца большеберцового нерва короткими (10 секунд) сериями прямоугольных импульсов с частотой 0,5—10—20—50—100—200 гц при постоянной длительности импульса (0,5 мсек) и амплитуде. Механографическая регистрация сокращений икроножной мышцы производилась изометрическим миографом. Электрографическая — посредством записи токов действия мышцы шлейфным осциллографом.

Состояние центральной передачи возбуждения оценивалось по характеру сгибательного рефлекса, вызываемого раздражением центрального отрезка малоберцового нерва люмбального препарата кошки прямоугольными импульсами с частотой 0,5—10—20—50—80—100 гц при продолжительности раздражения 5 секунд и длительности импульса 0,5 или 0,1 мсек. Амплитуда раздражения оставалась постоянной. Регистрировались сокращения полусухожильной мышцы в изометрическом режиме и биотоки этой же мышцы. В некоторых случаях регистрировались биотоки одной из веточек двигательного нерва указанной мышцы. Для устранения петель раздражающего тока между отводящими и раздражающими электродами помещалась заземленная серебряная пластинка. Во всех случаях свежеприготовленный 1% раствор новокаина вводился внутривенно.

Установка для записи биотоков. Для записи биотоков была спроектирована и построена оригинальная установка, состоящая из следующих узлов: балансного дифференциального усилителя с большой постоянной времени, блока питания и стабилизации усилителя, регистрирующего устройства, состоящего из шлейфного осциллографа МПО-2 (запись на фотопленку) и катодного осциллографа ЭО-6м (визуальный контроль).

Усилитель. Принципиальная схема усилителя приведена на рис. 1. Для усиления напряжения были выбраны пентоды 12Ж1Л, обладающие малыми собственными шумами и допускающие последо-

вательное включение нитей накала, питание которых осуществляется электронным стабилизатором, питающим также и анодные цепи усилителя.

Электронный стабилизатор представляет собой усилитель постоянного тока (L_3, L_4) с большим коэффициентом усиления, управляющий вторым кенотроном (L_2). Величина выходного напряжения регулируется потенциометром R_1 . Два катодносвязанных каскада (L_5) служат для компенсации пульсации выпрямленного тока. Наивыгоднейший режим подбирается потенциометрами R_2 и R_3 . Для устранения влияния медленных изменений сетевого напряжения применен феррорезонансный стабилизатор СТН-250. Такая комбинация обеспечивает очень высокую стабильность питания усилителя при изменениях сетевого напряжения на $\pm 30\%$ вне зависимости от характера изменений.

Усилитель напряжения собран по дифференциальной мостовой схеме с последовательным питанием экранных сеток второго и третьего каскадов. Первый каскад работает в триодном режиме и имеет выбор средней точки (компенсация наводок переменного тока — потенциометр R_5). Усилитель имеет калибратор, подающий на вход усилителя при помощи кнопки Kn импульс с амплитудой соответственно положению переключателя P_1 — 1 мв — 0,5 мв — 0,25 мв и 50 мкв. Ступенчатая регулировка усиления осуществляется шунтированием анодов второго каскада (переключатель P_2), а плавная — за счет изменения отрицательной обратной связи (потенциометр R_6). Переключателем P_3 осуществляется сужение полосы пропускания усилителя. В оконечном каскаде использован двойной триод 6Н8С в режиме, близком к катодному повторителю. Выход I (катодный) используется для раскачки шлейфного гальванометра типа $IV, V, VIII$, а выход II (анодный) служит для подачи сигнала на вертикальные отклоняющие пластины трубки катодного осциллографа. Описанный усилитель имеет следующие параметры:

- 1) реальная постоянная времени — 1,5 секунды;
- 2) полоса пропускания частот — 0,3—2000 гц при коэффициенте нелинейных искажений на частоте 1 гц — 5% и на частоте 500 гц — менее 1%;
- 3) общее усиление — $1,5 \times 10^6$;
- 4) уровень собственных шумов при нагрузке входа на эквивалентное сопротивление, равное 50 ком, меньше 5 мкв.

Как показали испытания и проведенная работа, усилитель может быть применен для различных электрофизиологических исследований, оставаясь стабильным в течение нескольких часов непрерывной работы.

Результаты опытов

Влияние новокаина на лабильность мионевральных синапсов. Новокаин в дозах 2,5 и 5 мг/кг ■ очень незначительной степени изменяет ответ мышцы на раздражение нерва. Только в дозе 50 мг/кг, приводящей большинство животных к гибели через 12—15 минут

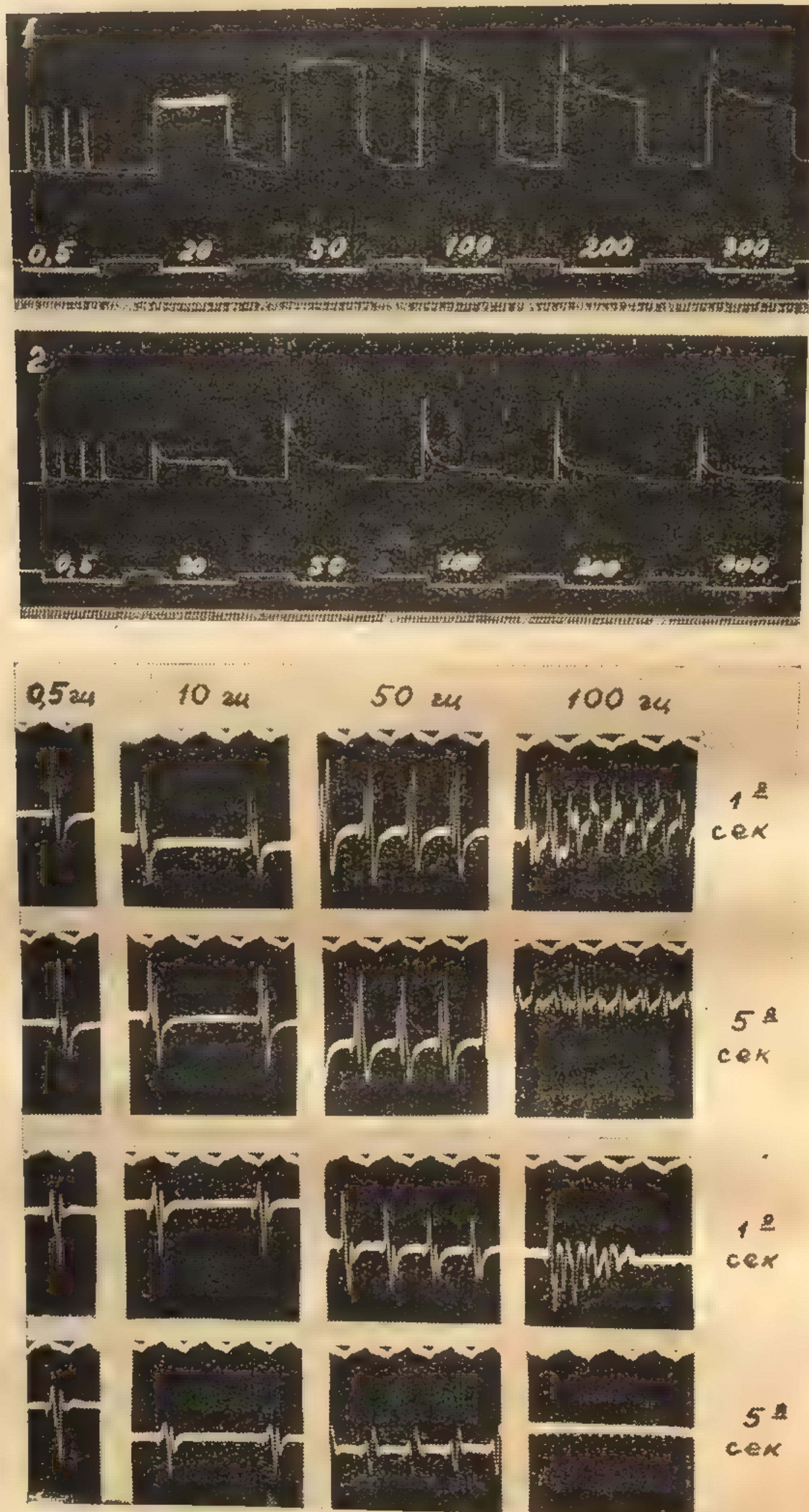


Рис. 2 Действие новокаина в дозе 50 мг/кг.

1 — сокращения икроножной мышцы до введения вещества; 2 — через 1 минуты после введения. Сверху вниз: сокращения мышцы; отметка раздражения (цифры — частота стимулов в гц); отметка времени — 0,5 секунды; 3 — биотоки мышцы в норме; 4 — биотоки через 2 минуты после введения новокаина. Верхний луч — отметка времени 50 гц.

после введения
эффект.
Как видно из
нервно-мышечных
высоких ритмов

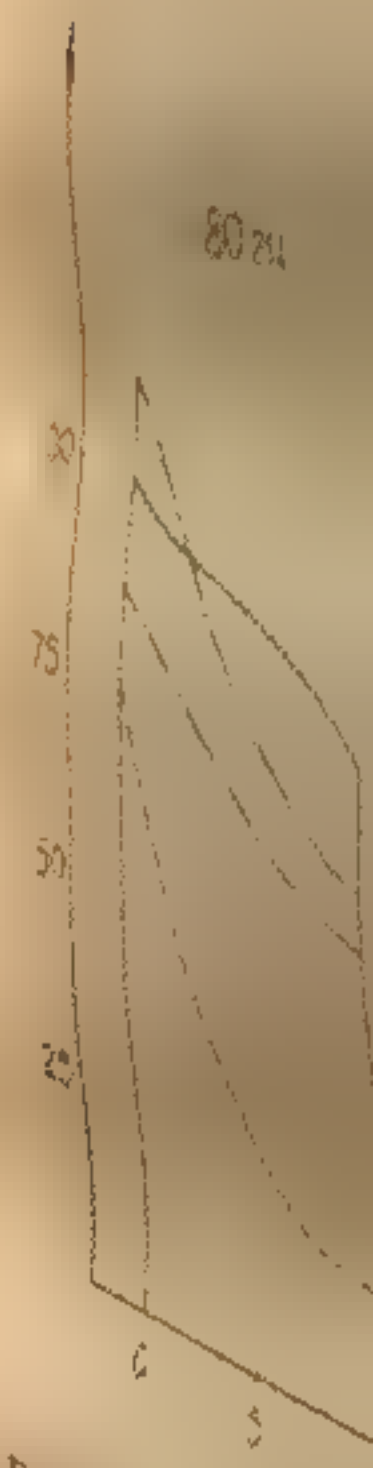


Рис. 3. График
По оси абсцисс —

пессимальной реак-
туды сокращений
длит к явно пессим-
Аналогично изме-
щества биотоки
воспроизводятся
стеле 100 гц тра-

после введения, новокаин оказывает выраженный угнетающий эффект.

Как видно из рис. 2, оптимальным ритмом раздражения для нервно-мышечного препарата является частота 50 гц, при более высоких ритмах ответ мышцы представлен различными степенями

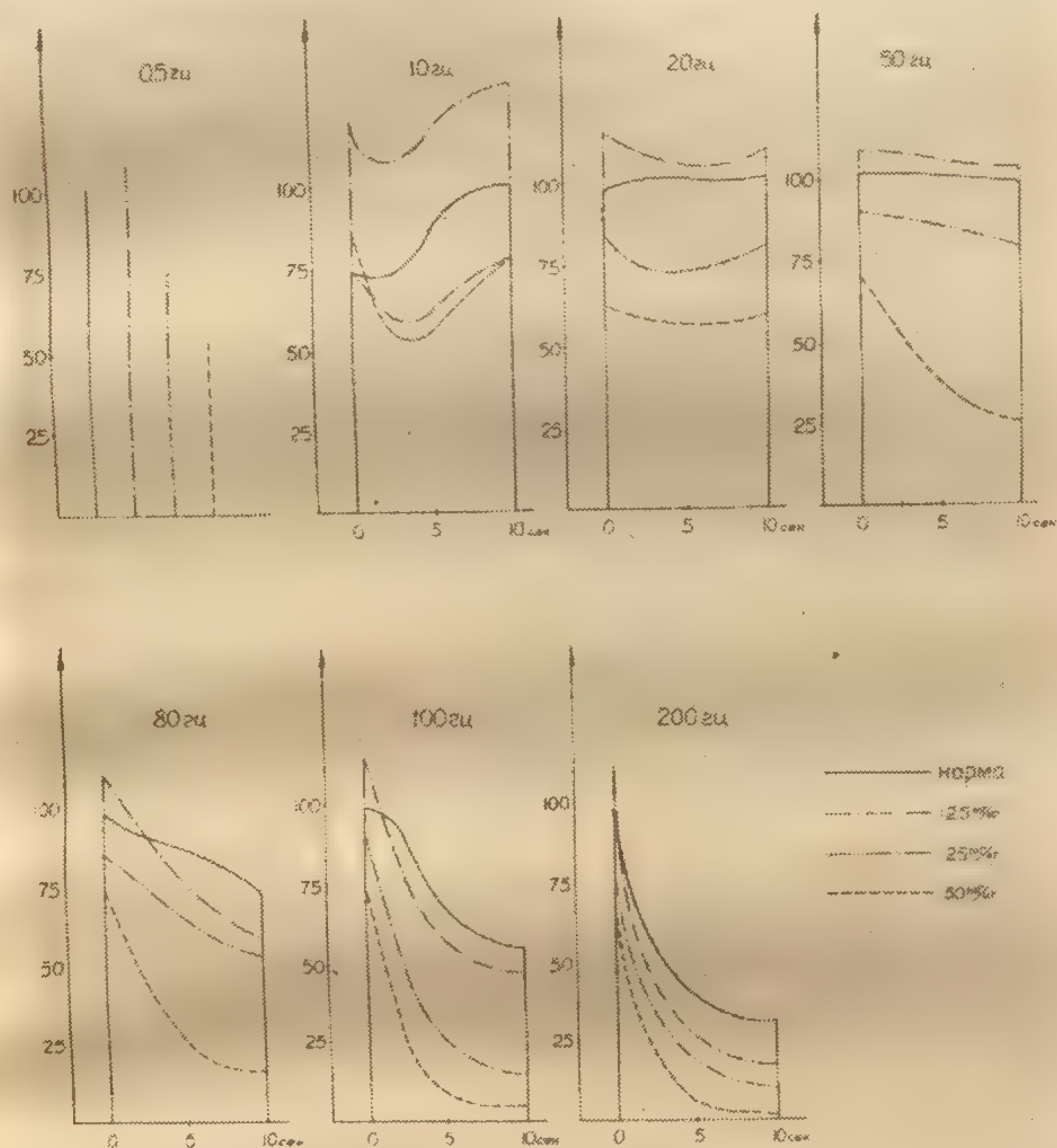


Рис. 3. График зависимости амплитуды мышечного сокращения от частоты раздражения и дозы новокаина.

По оси абсцисс — продолжительность раздражения; по оси ординат — амплитуда мышечного сокращения.

пессимальной реакции. Новокаин в дозе 50 мг/кг не снижает амплитуды сокращений мышцы в первый момент раздражения, но приводит к явно пессимальной реакции при всех частотах раздражения. Аналогично изменяется и электромиограмма. Если до введения вещества биотоки мышцы при раздражении с частотой 0,5, 20, 50 гц воспроизводятся синхронно, с постоянной амплитудой, а при частоте 100 гц трансформация появляется только через 5 секунд, то

после введения новокаина амплитуда биотоков прогрессивно снижается. Ритм 100 гц не воспроизводится вовсе, имеет место только ответ на первые раздражения в виде асинхронных, быстро затухающих токов. Происходит значительное снижение лабильности нервно-мышечных синапсов.

Аналогичную, но более слабо выраженную картину дает новокаин в дозе 25 мг/кг. В дозе 12,5 мг/кг новокаин также приводит

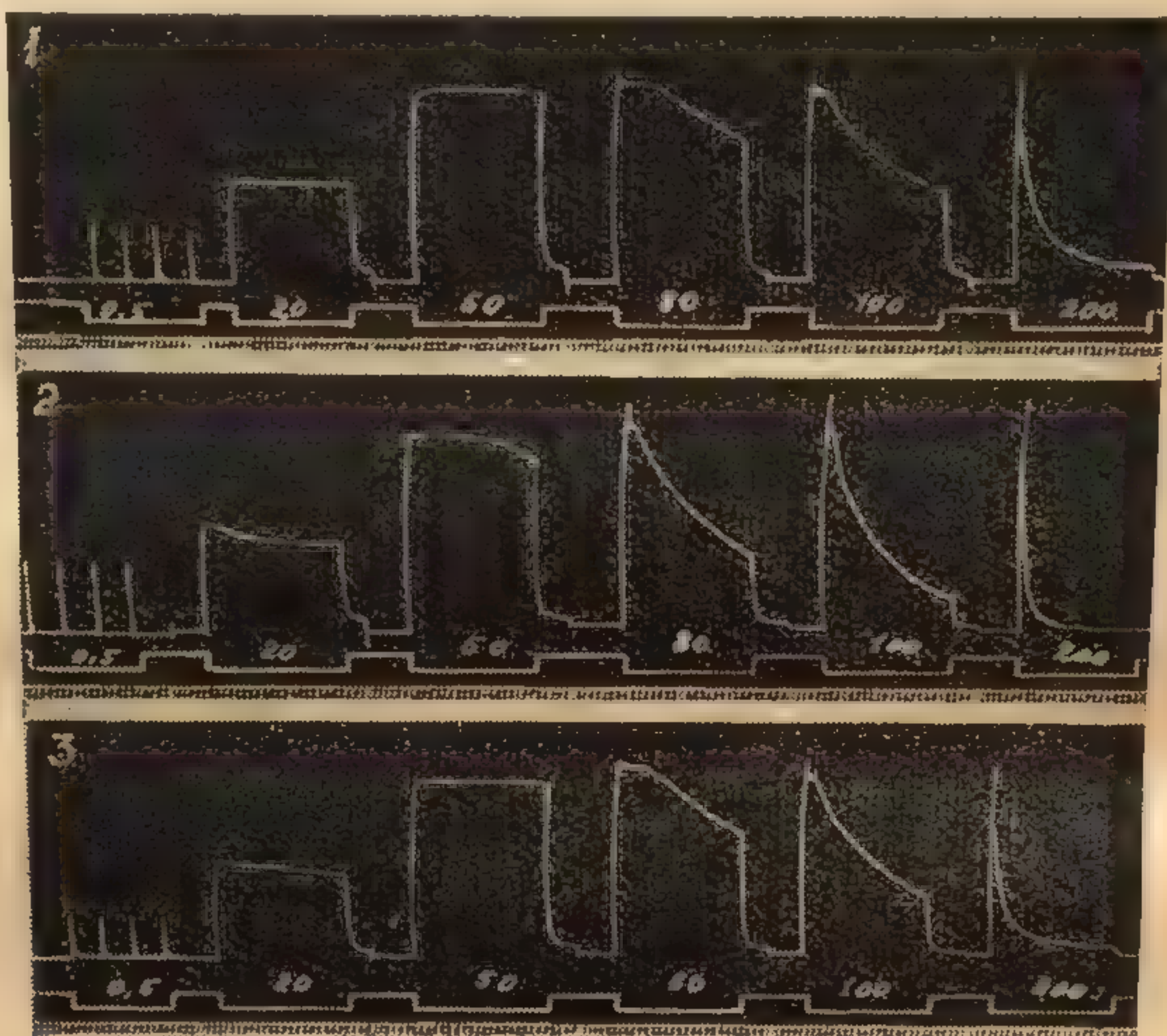


Рис. 4. Комбинированное действие подпороговых доз новокаина и прозерина на нервно-мышечную передачу.

1 — сокращение икроножной мышцы через 20 минут после введения 1 г/кг прозерина; 2 — эффект 10 мг/кг новокаина на фоне действия прозерина; 3 — через 40 минут после введения новокаина. Обозначения те же, что и на рис. 2.

■ снижению лабильности нервно-мышечного соединения, хотя ■ этом случае могут быть отмечены некоторые особенности.

На рис. 3 представлен график зависимости ответа мышцы от частоты раздражения и дозы новокаина, составленный по материалам 46 опытов. Как видно, новокаин во всех дозах приводит к снижению лабильности. Однако большие дозы (25 и 50 мг/кг) наряду с этим уменьшают высоту сокращения мышцы, в то время как доза 12,5 мг/кг приводит к заметному увеличению высоты первичного вздрагивания мышцы. Подобная картина напоминает эффект антихолинэстеразных веществ.

С целью уточнения вопроса о взаимодействии новокаина с холинэстеразой был проделан следующий опыт. На фоне 1 г/кг прозе-

рина, не дающего никакого эффекта, введено 10 мг/кг новокаина, т. е. доза, не обнаруживающая никакого характерного действия. Как видно из рис. 4, комбинация подпороговых доз приводит к эф-

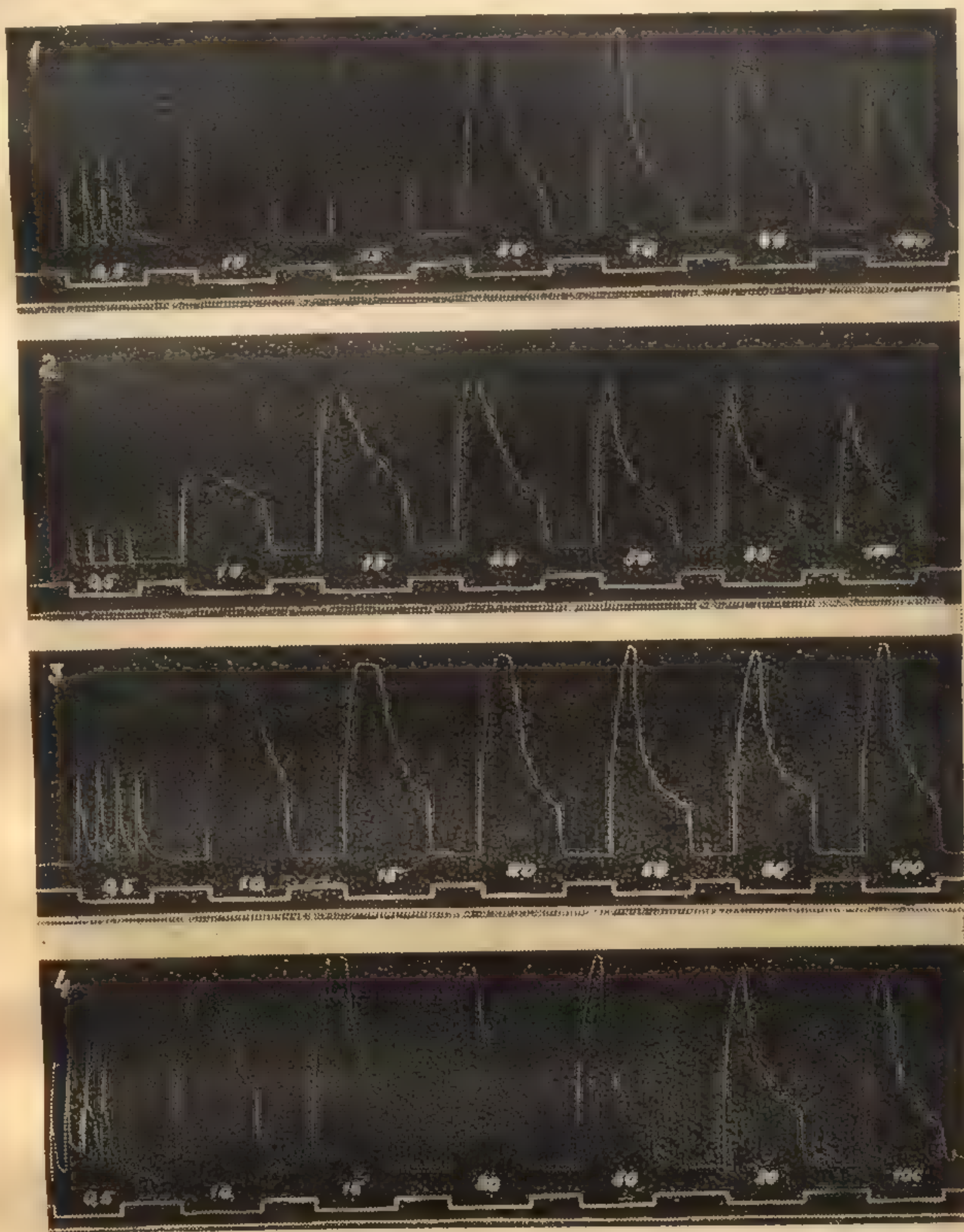


Рис. 5. Действие новокаина в дозе 25 мг/кг на рефлекторный центр флексии спинного мозга.

1 — рефлекторные сокращения полусухожильной мышцы в норме; 2 — через 2 минуты после введения 25 мг/кг новокаина; 3 — через 15 минут; 4 — через 30 минут.

фекту, аналогичному действию прозерина в дозе 20—30 γ/кг. Следовательно, новокаин выступает как синергист прозерина.

Влияние новокаина на синаптическую передачу возбуждения в спинном мозгу. В дозах 2,5 и 5 мг/кг новокаин не вызывал ника-

ких изменений в течении сгибательного рефлекса ни при механографической, ни при электромиографической регистрации. В дозах 10—25 мг/кг (рис. 5) новокаин приводит к снижению лабильности

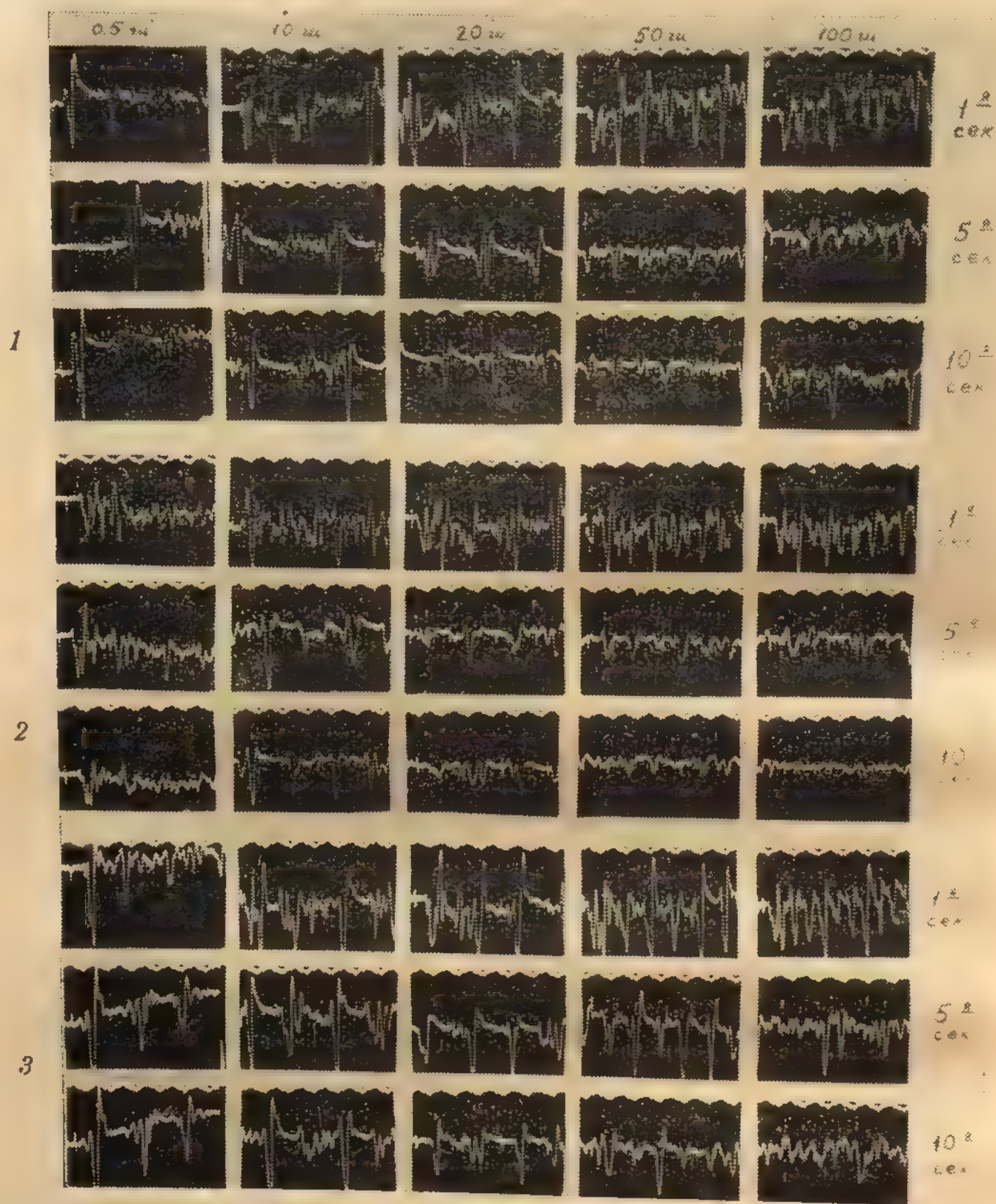


Рис. 6. Изменение рефлекторных биотоков под влиянием новокаина.
1 — норма; 2 — через 5 минут после введения 25 мг/кг новокаина; 3 — через 30 минут.

центра, что выражается как в уменьшении амплитуды мышечных сокращений и биотоков, так и в снижении максимально воспроизводимых ритмов. Максимальный эффект новокаина проявляется, как и в случае нервно-мышечного препарата, через 1½—2 минуты после

введения, а восстановление отмечается значительно раньше, причем амплитуда мышечных сокращений увеличивается больше исходной. Особенно это заметно при редких ритмах раздражения. Изменяется характер ответа на раздражение с частотой 0,5 гц: вместо коротких, быстро ниспадающих тетанусов — одиночные сокращения. Однако по мере восстановления продолжительность и амплитуда ответов на раздражение с частотой 0,5 гц становится выше исходной. Аналогично изменяются и биотоки. Через 2 минуты после введения новокаина амплитуда биотоков падает, воспроизводимый ритм снижается. По мере восстановления амплитуда биотоков воз-

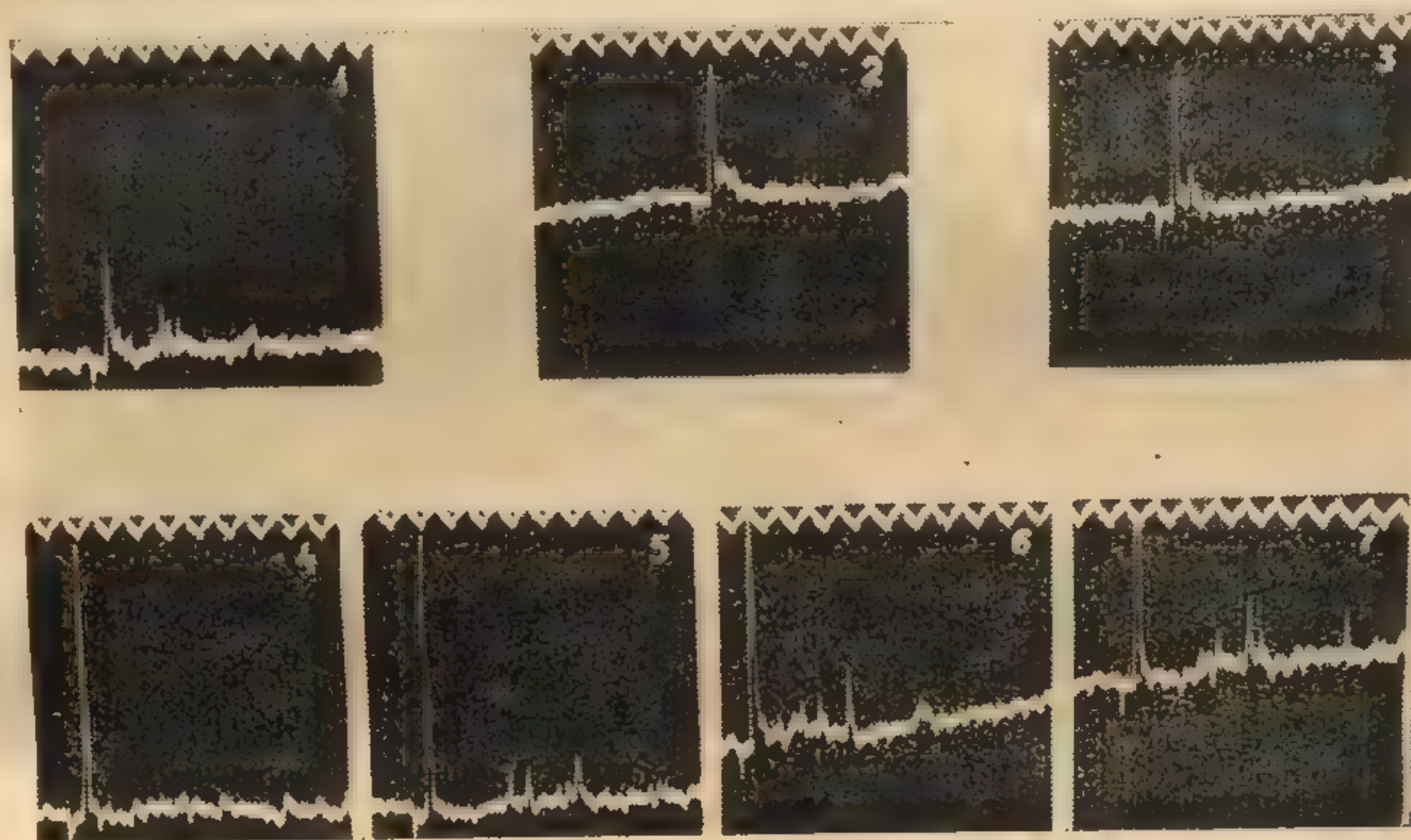


Рис. 7. Влияние новокаина на рефлекторный центр флексии спинного мозга.

1 — токи действия двигательного нерва до введения новокаина; 2 — через 5 минут после введения 25 мг/кг новокаина; 3 — через 10 минут; 4 — через 15 минут; 5 — через 20 минут; 6 — через 25 минут; 7 — через 35 минут. Верхний луч — отметка времени 50 гц.

растает и через 35—40 минут становится на 15—18% больше исходной. Отмечается увеличение высоты не только первого пика, следующего непосредственно за раздражением, но и амплитуды, числа и продолжительности последующих пиков, зависящих от полисинаптического характера проведения возбуждения. Складывается впечатление о том, что происходит облегчение проведения возбуждения (рис. 6).

На рис. 7 представлены токи действия двигательного нерва, записанные на расстоянии 35 мм от ствола спинного мозга. Видно, что новокаин угнетает сгибательный рефлекс и делает его менее «полисинаптическим». Амплитуда пика первоначально уменьшается на 8—10 минут. Однако через 35—40 минут амплитуда превышает исходную, а полисинаптический характер проведения возбуждения становится выраженным.

Обсуждение результатов

Как видно из приведенных данных, новокаин во всех случаях приводит к снижению лабильности нервно-мышечных и центральных синапсов, что более полно и правильно может быть обнаружено при использовании различных ритмов раздражения. Опыты, в которых учитывается только одна какая-либо частота, могут привести к ошибочным выводам. Так, Каверина и Хяютин (1954), основываясь на методике раздражения нервно-мышечного препарата с частотой 50 гц, пришли к заключению, что новокаин не влияет на нервно-мышечную передачу возбуждения. Основывая свои выводы на методике редких раздражений и введения новокаина в концевую артерию без учета кратковременности его действия, Жако и Вуд (1944) пришли к выводу об антагонизме новокаина и прозерина. Между тем, учитывая, что новокаин активно конкурирует с ацетилхолином за холинэстеразу (Келоу, 1952; Келоу и Мейкут, 1956), становится понятным синергизм новокаина и прозерина. Быстрый гидролиз новокаина в крови, крайне незначительное количество его в тканях (Каверина и Хяютин, 1954) объясняют незначительность и нестойкость этого эффекта. По этим же соображениям кажется возможным допустить, что облегчение проведения возбуждения в синапсах спинного мозга происходит за счет продуктов гидролиза новокаина. Аналогичное явление, облегчение проведения возбуждения с вагуса на сердце за счет диэтиламиноэтанола описано в литературе (Тен Кате и Вэллоп, 1952; Лебедев, стр. 170).

ВЫВОДЫ

1. Новокаин в дозах 20 мг/кг и выше отчетливо, но кратковременно (12—15 минут) снижает лабильность нервно-мышечных и особенно центральных синапсов.
2. В связи с кратковременностью угнетающего действия новокаина, выраженного только в больших дозах, кажется мало вероятным, что угнетающий компонент действия, отнесенный к нервно-мышечной и центральной передаче возбуждения, имеет место при терапевтическом применении новокаина.
3. Новокаин обладает слабым кратковременным антихолинэстеразным действием.

Some Peculiarities of the Effect of Procaine on the Neuro-Muscular and Central Transmission

M. I. T i s h c h e n k o

In experiments on anesthetized and decerebrated cats the effect of procaine on the neuro-muscular and central transmission was studied.

лучая
нтраль-
ружено
, в ко-
ивести
ываясь
стотой
ервно-
а мето-
арте-
(1944)
Между
лином
вится
ролиз
канях
стой-
кным
псах
ина.
гуса
Тен

Indirect and reflex muscular contraction was recorded by means of myographic and electrographic methods. Procaine at doses of 25—50 mg/kg significantly decreases the lability of synapses studied. Small doses of proserine considerably increase the effect of small doses of procaine (5—10 mg/kg).

А possible effect of procaine on elimination and destruction of acetylcholine is discussed.

вре-
и
ово-
ве-
ерв-
есто
лин-
effect
was

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НОВОКАИНА НА ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ С БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА НА СЕРДЦЕ

В. П. Лебедев

Способность новокаина нарушать передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце была показана в ряде экспериментальных работ (Канторович, 1950; Бабичев, 1953; Закусов и Созина, 1954). При изучении холинолитических свойств новокаина выяснилось, что это вещество обладает как мускаринолитическими (Шишов, 1940; Карасик и Тихонова, 1941), так и никотинолитическими свойствами (Канторович, 1950; Закусов и Созина, 1954 и др.).

Поскольку и в передаче возбуждения с блуждающего нерва на сердце участвуют М- и Н-холинореактивные системы, представлялось интересным по возможности разграничить действие новокаина в области каждой из них. Анатомическая недоступность постганглионарных волокон вагуса создает известные трудности для дифференцирования таких свойств изучаемого вещества. На основании обсуждения литературных данных и некоторых собственных экспериментов представлялось возможным выделить в вагусном торможении фазы, которые обуславливаются в основном явлениями, происходящими либо в области М-, либо в области Н-холинореактивных систем.

Результаты опытов и их обсуждение

Фазы вагусного торможения рассмотрены на рис. 1. Здесь представлена запись сокращения сердца лягушки, у которой левый вагосимпатикус раздражался прямоугольными стимулами возрастающей частоты, с продолжительностью каждого 0,5 мсек.

Вагусное торможение сердца развивается не сразу, и во время латентного периода (после начала раздражения до возникновения остановки) происходит одно нормальное сокращение сердца. Далее следует фаза выраженного торможения, продолжительность которой

Рис. 1. Фазы торможения с блуждающего нерва стимуляции. Обозначения (сверху вниз): возбуждения, отметка времени (1)

которых приводится на латентный период. Новокаин в дозе 5 г на лягушку вызывает торможения и феномен сердца при любых у (рис. 2, А). В опытах с возрастающей частотой при котором происходит введения от меньших до происхождения новокаина шим восстановлению. Аналогичные результаты в блуждающего нерва (рис. 3). Новокаин в дозе 5 г вызывает остановку сердца, вызывая частотой 100 гц. При

зависит от характеристики раздражения. В предварительных опытах выяснилось, что эта фаза наиболее выражена при раздражении с частотами 5—15 гц, которые были приняты за оптимальные. При повышении частоты раздражения происходит «ускользание» сердца из-под влияния блуждающего нерва. Уменьшение частоты раздражения может вновь привести к выявлению вагусного эффекта после «ускользания».

Аналогичные фазы вагусного торможения сердца имеют место, когда раздражение блуждающего нерва производится длительно стимулами одной частоты.

По нашему мнению, латентный период вагусного торможения сердца обусловлен процессами, происходящими в области постганглионарных синапсов, «ускользание» — процессами в области ганглионарных синапсов. В свете этих соображений, обсуждение

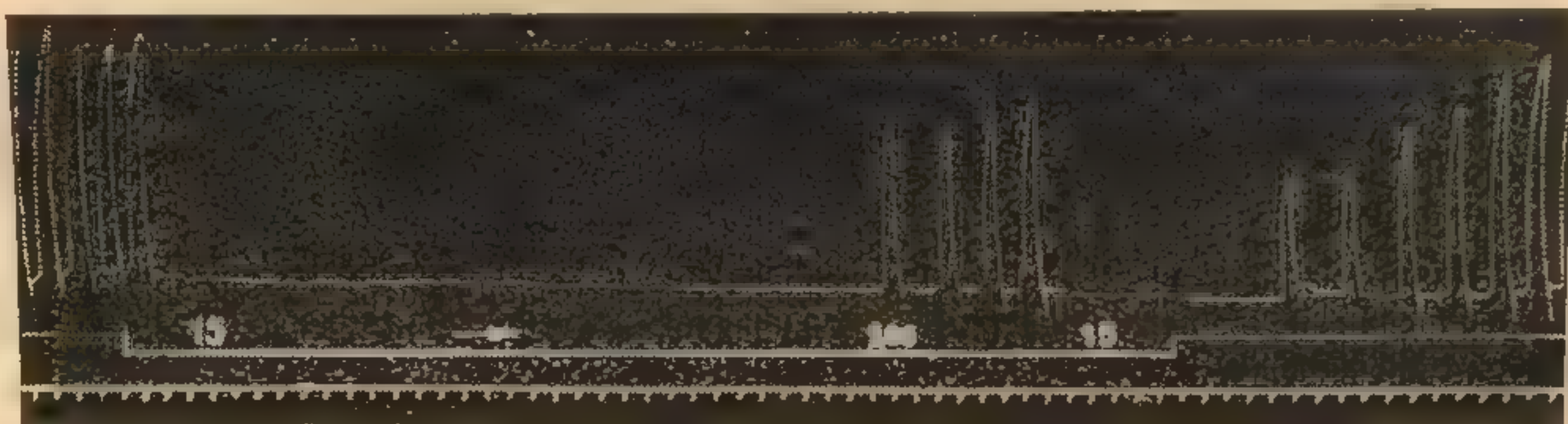


Рис. 1. Фазы торможения сердца лягушки при раздражении блуждающего нерва стимулами возрастающей частоты с последующим переключением ритма раздражения на исходный.

Обозначения (сверху вниз): запись сокращений сердца лягушки, отметка раздражения, отметка времени (1"). Цифрами на отметке раздражения обозначена частота раздражающих стимулов.

которых приводится ниже, было рассмотрено действие новокаина на латентный период вагусного торможения, выраженность торможения и феномен «ускользания».

Новокаин в дозе 5 г/г полностью устраняет вагусное торможение сердца при любых условиях раздражения блуждающего нерва (рис. 2, А). В опытах с раздражением блуждающего нерва стимулами возрастающей частоты и регистрацией того ритма раздражения, при котором происходит «ускользание», эффект новокаина отмечается от меньших доз (рис. 2, Б). Из кимограммы видно, что после введения новокаина в дозе 1 г/г частота раздражения, при которой происходило «ускользание», снизилась со 150 до 65 гц с последующим восстановлением.

Аналогичные результаты получены в опытах, где раздражение блуждающего нерва производилось одной частотой и регистрировалось время от начала раздражения до возникновения «ускользания» (рис. 3). Новокаин в той же дозе (1 г/г) полностью устранял торможение сердца, вызываемое раздражением блуждающего нерва с частотой 100 гц. При частоте раздражения 50 гц действие новокаина

выражено меньше. В случае раздражения блуждающего нерва с частотой 15 гц остановка сердца лишь несколько сократилась — с 52 до 43 секунд. При этом нужно отметить, что после введения новокаина латентный период укладывалось уже 8 сокращений вместо

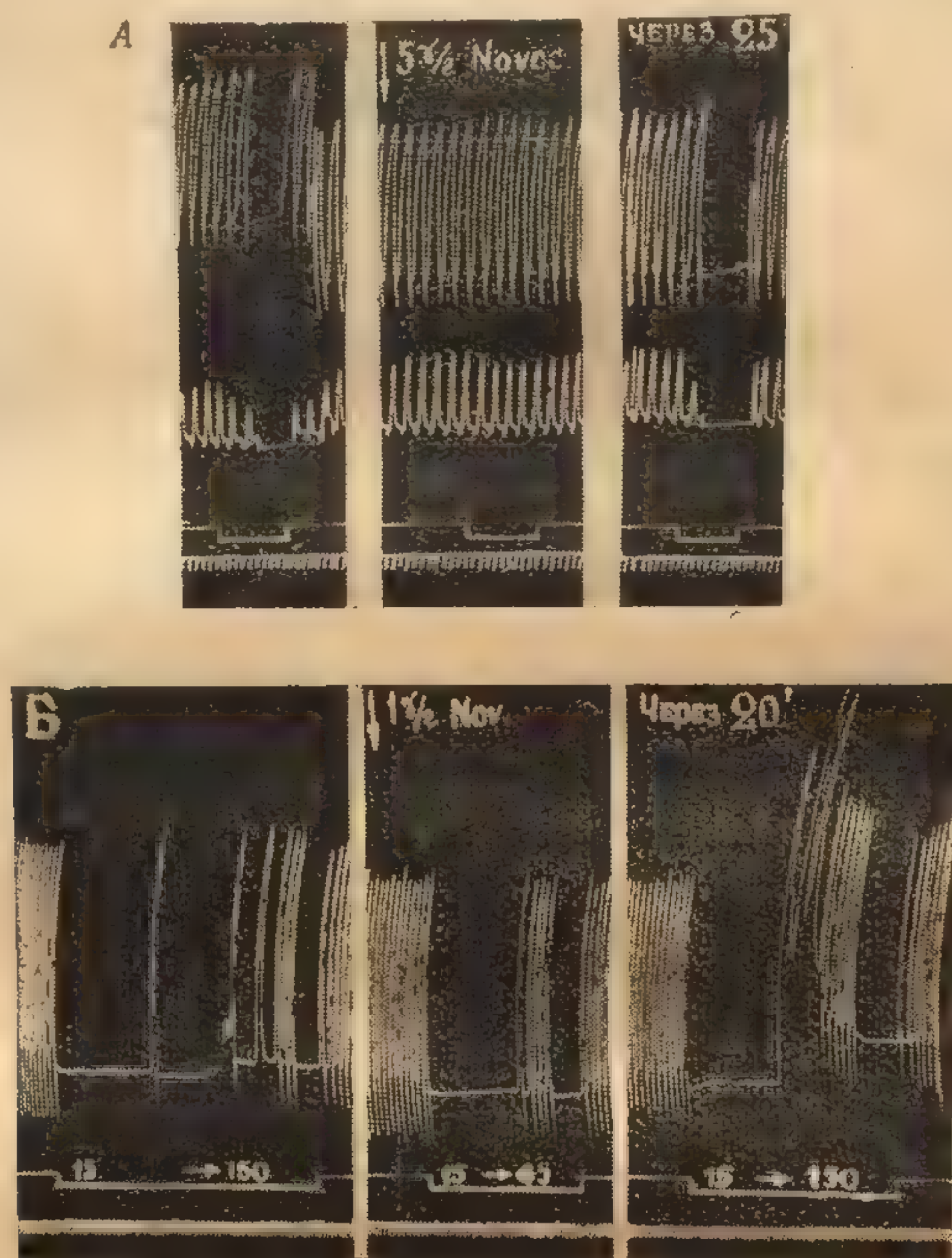


Рис. 2. Влияние новокаина на передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце.

А — устранение вагусного торможения при раздражении нерва индукционным током; Б — облегчение возникновения «ускользания» при раздражении нерва стимулами возрастающей частоты.

2 до введения. При частоте раздражения блуждающего нерва 2 гц введение новокаина опять устраняет вагусный эффект на сердце.

Из проделанных опытов следует, что влияние новокаина на вагусное торможение сердца многогранное: облегчается «ускользание», удлиняется латентный период, уменьшается выраженность торможения, особенно при частых и очень редких ритмах раздражения.

Рис. 3. Раздражение блуждающего нерва с помощью электрода. Влияние на сердце.



Рис. 3. Различное влияние новокаина на выраженность торможения сердца при раздражении блуждающего нерва стимулами постоянной частоты.

Блокирование новокаином вагусного эффекта при частотах раздражения 100, 50, 15 и 2 гц.

Обозначения те же.

Цифры над записью сокращений сердца — длительность остановки сердца ■ секундах

При рассмотрении полученных данных в плане характеристики мускарино- и никотинолитических свойств новокаина следует обратить внимание на физиологические механизмы, лежащие в основе различных фаз вагусного торможения, на которые влияет изучаемое вещество.

Механизм возникновения феномена «ускользания» до сих пор не представляется достаточно ясным. Причины его могут быть связаны с факторами, обуславливающими или регулирующими сердечную деятельность. Систематическое рассмотрение возможных причин позволяет выявить наиболее, по нашему мнению, вероятную.

ЯВЛЕНИЯ, ПРОИСХОДЯЩИЕ В ЦЕНТРАХ СЕРДЕЧНОГО АВТОМАТИЗМА, КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА «УСКОЛЬЗАНИЯ»

а) Возбуждение синусного узла после периода торможения во время раздражения блуждающего нерва могло бы обусловить возникновение «ускользания». Тогда новокаин, облегчающий возникновение «ускользания», должен был бы возбуждать синусный узел, что должно было бы выразиться учащением сердечного ритма в опыте с влиянием различных концентраций новокаина на работу изолированного по Штраубу сердца лягушки. Однако, как видно из кимограмм, ритм сердца при действии различных концентраций вещества не учащается, а, наоборот, при высоких его концентрациях даже замедляется.

б) Дискоординация в работе синусного и атриовентрикулярного узлов с выявлением автоматизма последнего при длительном или частом раздражении вагуса могла бы служить причиной «ускользания». Это отмечают Смирнов (1947), Аршавский (1950), которые в опытах на собаках не могли наблюдать зубца Р в электрокардиограмме при «ускользании». В наших опытах в условиях одновременной регистрации сокращений желудка и предсердия лягушки при «ускользании» наблюдалось одновременное восстановление их деятельности (рис. 4, А).

Таким образом, приведенные данные позволяют сделать заключение, что явления, происходящие в центрах сердечного автоматизма, не обуславливают «ускользания».

О ПРИЧИННОЙ РОЛИ СИМПАТИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ В РАЗВИТИИ ФЕНОМЕНА «УСКОЛЬЗАНИЯ»

Мысль о том, что «ускользание» — симпатический эффект, высказывает Аршавский (1930). Это соображение тем более закономерно, что у лягушки раздражается обычно не изолированный вагус, а вагосимпатикус. Однако опыты, приводимые в работе Аршавского, не могут полностью подтвердить высказываемое им положение. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют против этого положения.

а) Блуждающий нерв
стимулируется
то переключается
остаточный ток
согласно с ритмом
на сердце
вод частоты ритма
немедленно
рого, как изве
б) Введение новокаина
не вызывает «ускользания»



Рис. 4. Одновременная регистрация сокращений желудка и предсердия лягушки при действии вагуса (А). Отсутствие «ускользания» в сердце

в) Новокаин, способствующий достаточной степени ства, так как он указывает на обратные влияния не играющие роли в развитии феномена «ускользания»

По ходу изложения феномена «ускользания» нервная система блуждающего нерва передается возбуждению, что может быть причиной «ускользания»

а) Если во время раздражения блуждающего нерва серией стимулов повышающейся частоты произошло «ускользание» сердца, то перевод ритма раздражения на более редкий вновь вызывает остановку сердца. Это многократно наблюдавшееся явление не согласуется с известной инертностью адренергических влияний на сердце по сравнению с холинергическими. Действительно, перевод частоты раздражения на более редкий ритм вряд ли мог вызвать немедленный распад уже выделившегося симпатина, эффект которого, как известно, длится минутами.

б) Введение адреналина в сердце на фоне вагусного торможения не вызывает «ускользания» (рис. 4, Б).

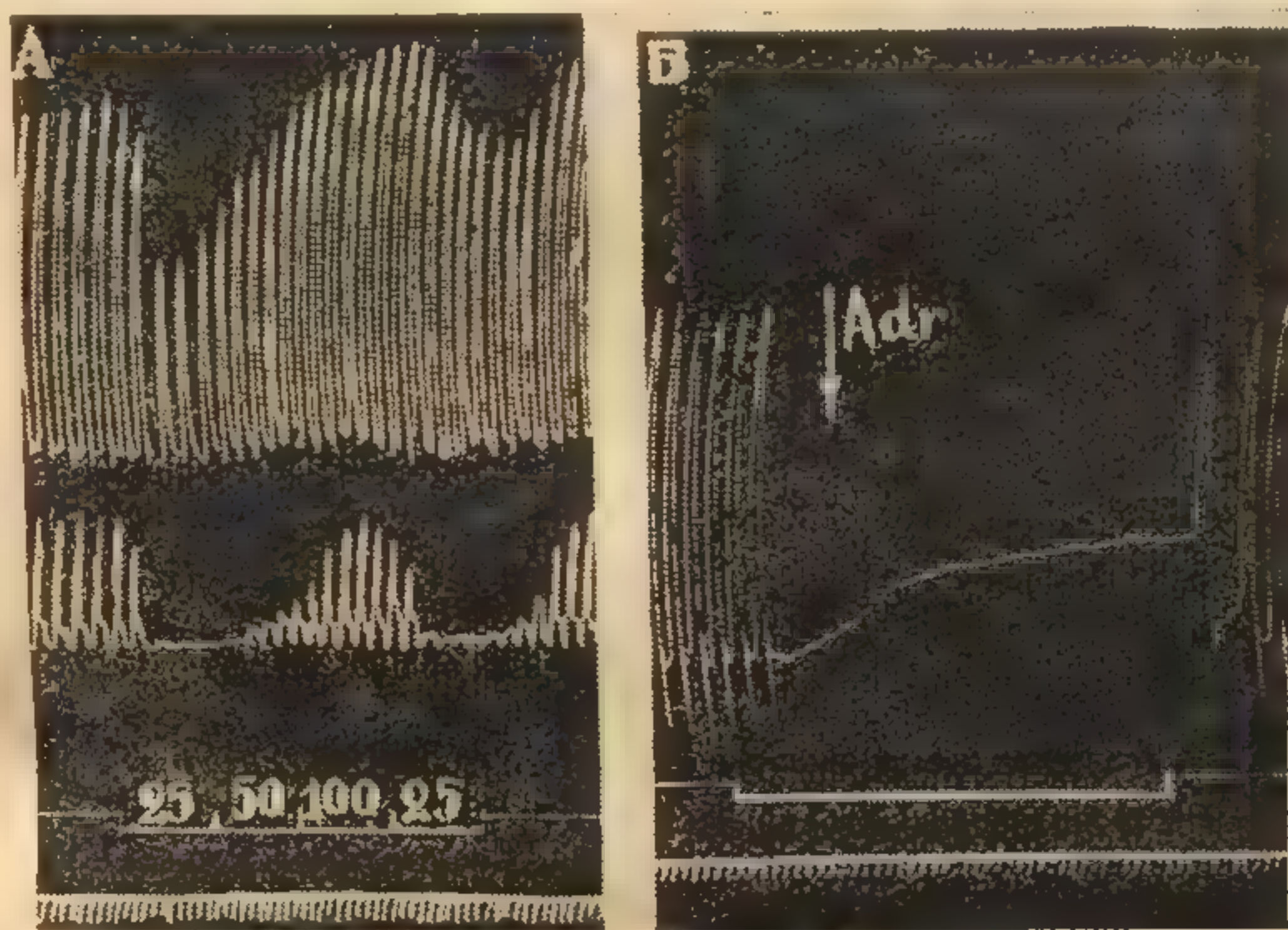


Рис. 4. Одновременное ускользание желудочков и предсердий при повышении частоты раздражения блуждающего нерва (А). Отсутствие эффекта от адреналина, введенного в сердце на фоне вагусного торможения (Б).

в) Новокаин, способствующий «ускользанию», не обладает в достаточной степени выраженными симпатомиметическими свойствами, так как он не изменяет ритма сердечных сокращений.

Указанные соображения позволяют заключить, что симпатические влияния не играют причинной роли в феномене «ускользания».

ЯВЛЕНИЯ В ЭФФЕРЕНТНОЙ ЧАСТИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА, МОГУЩИЕ ОБУСЛОВИТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЕ «УСКОЛЬЗАНИЯ»

По ходу изложения неоднократно подчеркивалась связь феномена «ускользания» с частотой и продолжительностью наносимого на блуждающий нерв раздражения. Поэтому можно думать, что явления типа пессимального торможения, возникающие по ходу передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце, могут быть причиной «ускользания».

а) Пессимальные явления не могут складываться в месте раздражения, поскольку употребляемые частоты раздражения лежат

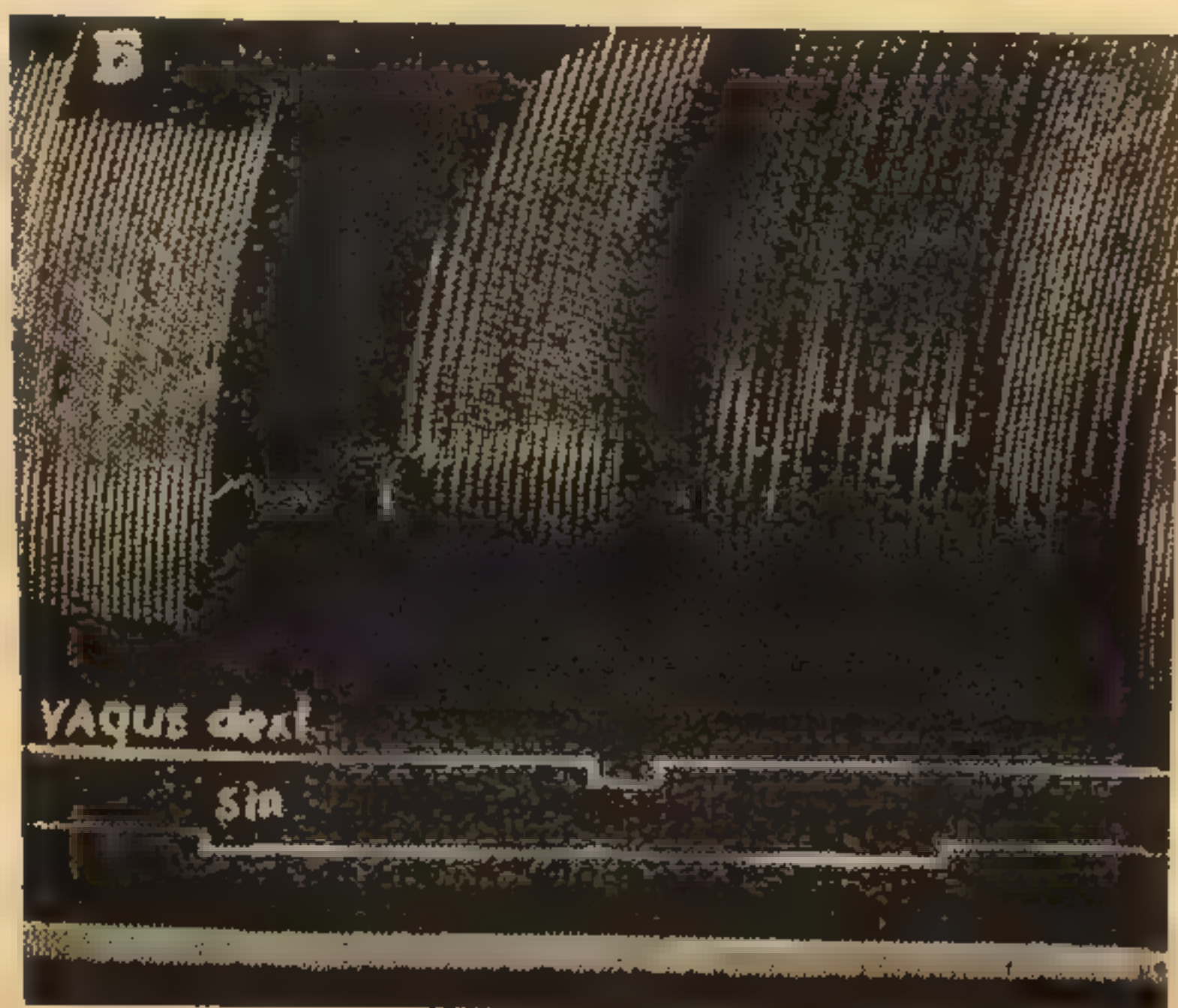


Рис. 5. Роль различных элементов блуждающего нерва в возникновении ускользания.

А — остановка сердца, возникающая на фоне ускользания при введении ацетилхолина в сердце, свидетельствующая об отсутствии пессимального торможения в области окончаний постганглионарных волокон; Б — остановка сердца, вызванная раздражением правого блуждающего нерва стимулами оптимальной частоты на фоне «ускользания» сердца из-под влияния левого блуждающего нерва, раздражаемого стимулами пессимальной частоты.

яснить явлениями в области постганглионарных синапсов.

в) Возникновение пессимального торможения в ганглионарных синапсах представляется реальной причиной «ускользания». В пользу этого свидетельствует несколько видоизмененный опыт Тарханова и Пуэлья (1875), регистрация которого представлена

ниже предельно воспроизводимых стволом блуждающего нерва (Беритов, 1948).

б) Возможность развития пессимального торможения в области постганглионарных синапсов маловероятна, поскольку наличие пессимума частоты предполагает наличие какого-то оптимума частоты. Однако нет данных о том, что сердце ритмически воспроизводит возбуждение, приходящее с постганглионарных волокон вагуса. Здесь скорее важен суммированный эффект ряда стимулов. В пользу этого говорят следующие факты:

1) наличие латентного периода, не объясняемого задержкой проведения в ганглии (Тарханов, 1874);

2) необходимость определенной минимальной частоты раздражения блуждающего нерва для проявления торможения сердца (Бецольд, 1858; Лерго и Онимюс, 1871);

3) возможность преодоления блока передачи с вагуса на сердце, вызываемого небольшими дозами атропина, увеличением частоты раздражения ствола блуждающего нерва (Бруно, Вольта и Цанчетти, 1951). Поэтому феномен «ускользания» трудно объ-

на рис. 5,Б. На фоне раздражения левого блуждающего нерва серией электрических стимулов повышающейся частоты возникло «ускользание» сердца. Раздражение правого блуждающего нерва стимулами оптимальной частоты (15 гц) вызывает вновь остановку сердца. Если учитывать, что субстрат, на который действуют постганглионарные волокна, в итоге один и тот же, а синаптические образования в ганглии для каждого волокна индивидуальны, то этот опыт можно принять в качестве некоторого доказательства развития пессимального торможения в ганглии как причины «ускользания».

Таким образом, в основе феномена «ускользания» сердца из-под влияния блуждающего нерва лежат явления пессимального торможения в интрамуральном сердечном ганглии вагуса. Возбуждение не будет передаваться на постганглионарные волокна. Синусный узел, освобожденный от задерживающего влияния, восстановит свою автоматическую деятельность. Следовательно, непосредственной причиной «ускользания» будет недостаток ацетилхолина в области постганглионарных окончаний. Действительно, введение ацетилхолина в сердце на фоне его «ускользания» вызывает остановку сердца (рис. 5,А).

Подробный разбор различных фаз вагусного торможения сердца показывает, что «ускользание» связано с процессами, происходящими в ганглии, а латентный период обусловлен в основном явлениями, имеющими место в постганглионарных окончаниях. Поэтому влияние новокаина на передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце, сказывающееся в облегчении «ускользания», связано с никотинолитическими свойствами изучаемого вещества.

ВЫВОДЫ

1. Новокаин блокирует передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце.
2. В этом действии новокаина имеют значение его мускарино- и никотинолитические свойства.
3. Способность новокаина облегчать возникновение «ускользания» сердца из-под влияния блуждающего нерва связана с понижением лабильности синаптической передачи в сердечном ганглии вагуса под влиянием этого вещества.

Analysis on the Effect of Procaine on the Synaptic Transmission from Vagus to the Heart

V. P. L e b e d e v

Frogs were observed to study the reason of arisal of the phenomenon of vagus escape which leads to the conclusion concerning its connection with Wedensky's inhibition of intramural vagal nodes.

Facilitation of vagus escape effected by procaine is related to its ganglioblocking properties.

К МЕХАНИЗМУ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОКАИНОВОЙ ОКОЛОПОЧЕЧНОЙ БЛОКАДЫ

В. П. Лебедев

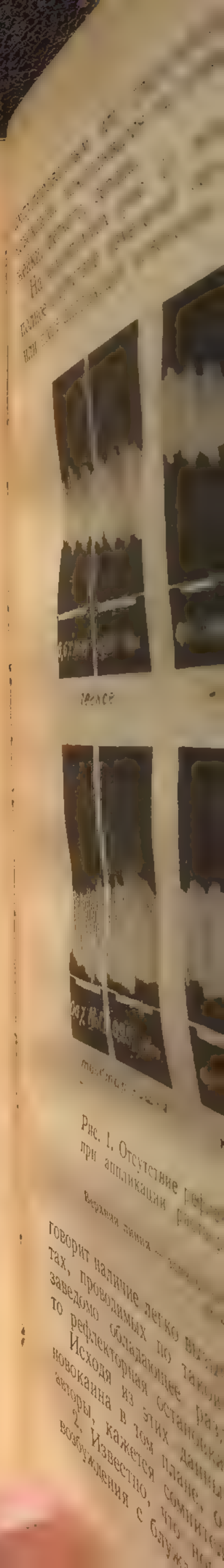
Из клинической практики широко известен благоприятный терапевтический эффект околопочечной новокаиновой блокады при различных патологических процессах и состояниях, однако объяснения существа этого метода лечения в значительной степени гипотетичны. А. В. Вишневский — автор метода — считает, что новокаин способен вызывать не только блокаду нервных проводников, но и слабо раздражать афферентные нервные волокна. Это слабое «раздражение», опосредуемое центральной нервной системой, реализуется на периферии в улучшении течения различных патологических процессов. Отсюда при новокаиновых блокадах стараются применять растворы слабой концентрации, широко распространяя их в тканях, чтобы предоставить новокаину доступ к возможно большему числу нервных проводников. Однако совершенно не учитывается, что этим создаются благоприятные условия для всасывания и последующего резорбтивного действия новокаина.

В настоящей работе была поставлена цель выяснить наличие «раздражающего» и резорбтивного действия новокаина при околопочечной блокаде.

Результаты опытов

1. Одним из основных экспериментальных фактов, доказывающих наличие «раздражающих» свойств новокаина, являются данные Кирзон, Кольс и Цукерман (1951), согласно которым при аппликации слабых растворов новокаина на поверхность внутренних органов лягушки возникает рефлекторная остановка сердца. Мы повторяли опыты этих авторов, используя их методику.

У лягушки с интактной нервной системой вскрывались брюшная и грудная полости. На кимографе записывались сокращения сердца. Кусочек фильтровальной бумаги, смоченной 0,25—0,5%



ампулированным или приготовленным перед опытом раствором новокаина, накладывался на поверхность желудка, кишки, брыжейки, легкого, сердца.

На кимограммах (рис. 1), типичных для всех опытов, видно полное отсутствие изменений сердечной деятельности в момент или после аппликации новокаина. О целости рефлекторной дуги

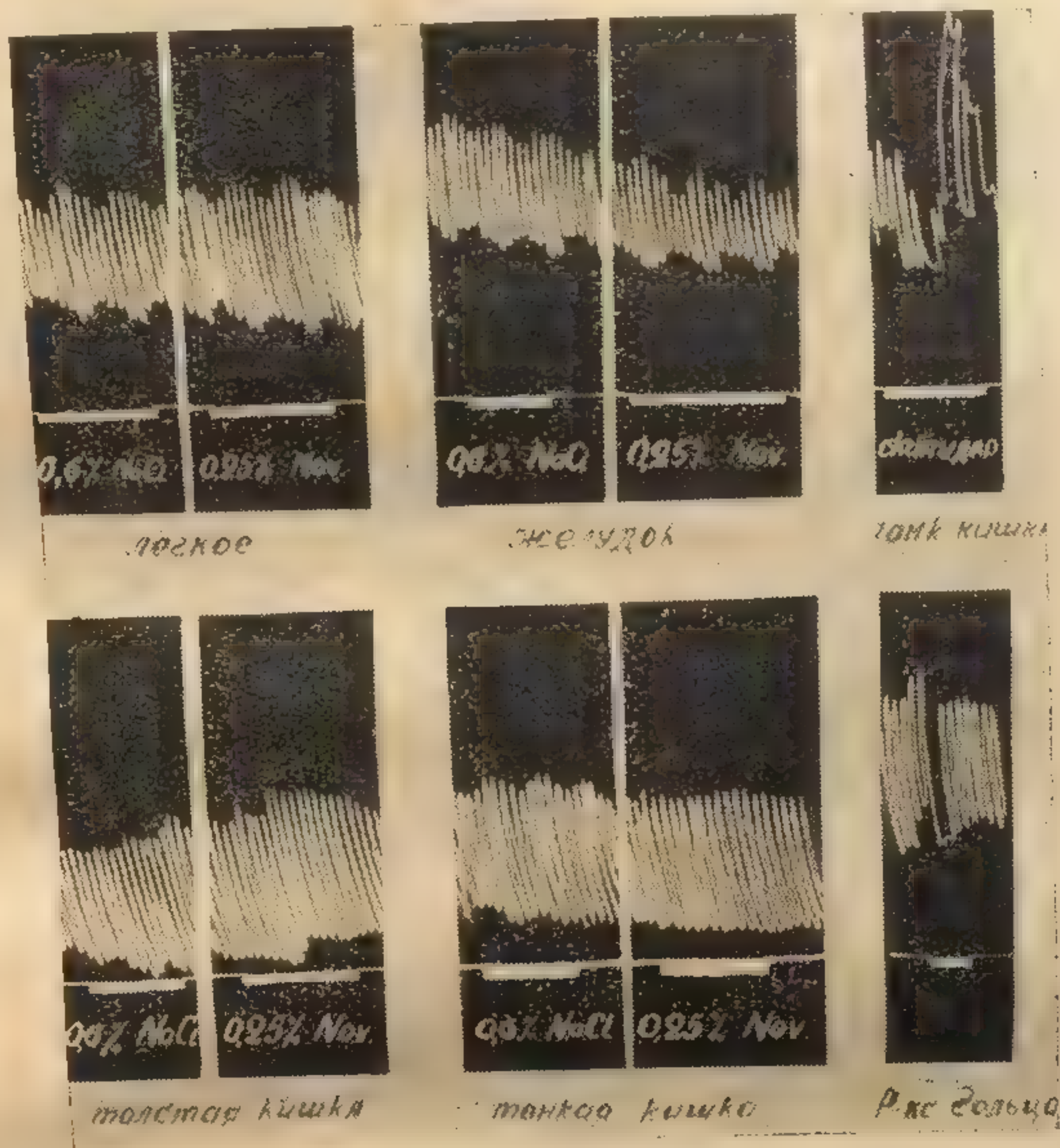


Рис. 1. Отсутствие рефлекторной остановки сердца лягушки при аппликации раствора новокаина на ее внутренние органы.

Верхняя линия — запись сокращений сердца; нижняя — отметка нанесения раствора.

говорит наличие легко вызываемого рефлекса Гольца. Если в опытах, проводимых по такой методике, использовалось вещество, заведомо обладающее раздражающими свойствами (скипидар), то рефлекторная остановка наблюдалась постоянно.

Исходя из этих данных, раздражающее действие растворов новокаина в том плане, о котором говорят цитированные выше авторы, кажется сомнительным.

2. Известно, что новокаин эффективно блокирует передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце. Из рис. 2 видно,

что при внутривенном введении кошке (уретановый наркоз) 5 мг/кг новокаина вагусный эффект на сердце не развивается. Этот показатель был взят в качестве индикатора наличия резорбции новокаина при околопочечной блокаде. Чувствительность теста довольно велика, поскольку пороговая доза новокаина у кошки под уретановым наркозом равна 1—2 мг/кг.

Специфичность теста определяется тем, что, во-первых, блокирование вагусного эффекта кратковременно, что связано с быстрым распадом новокаина в биологических жидкостях; во-вторых, про

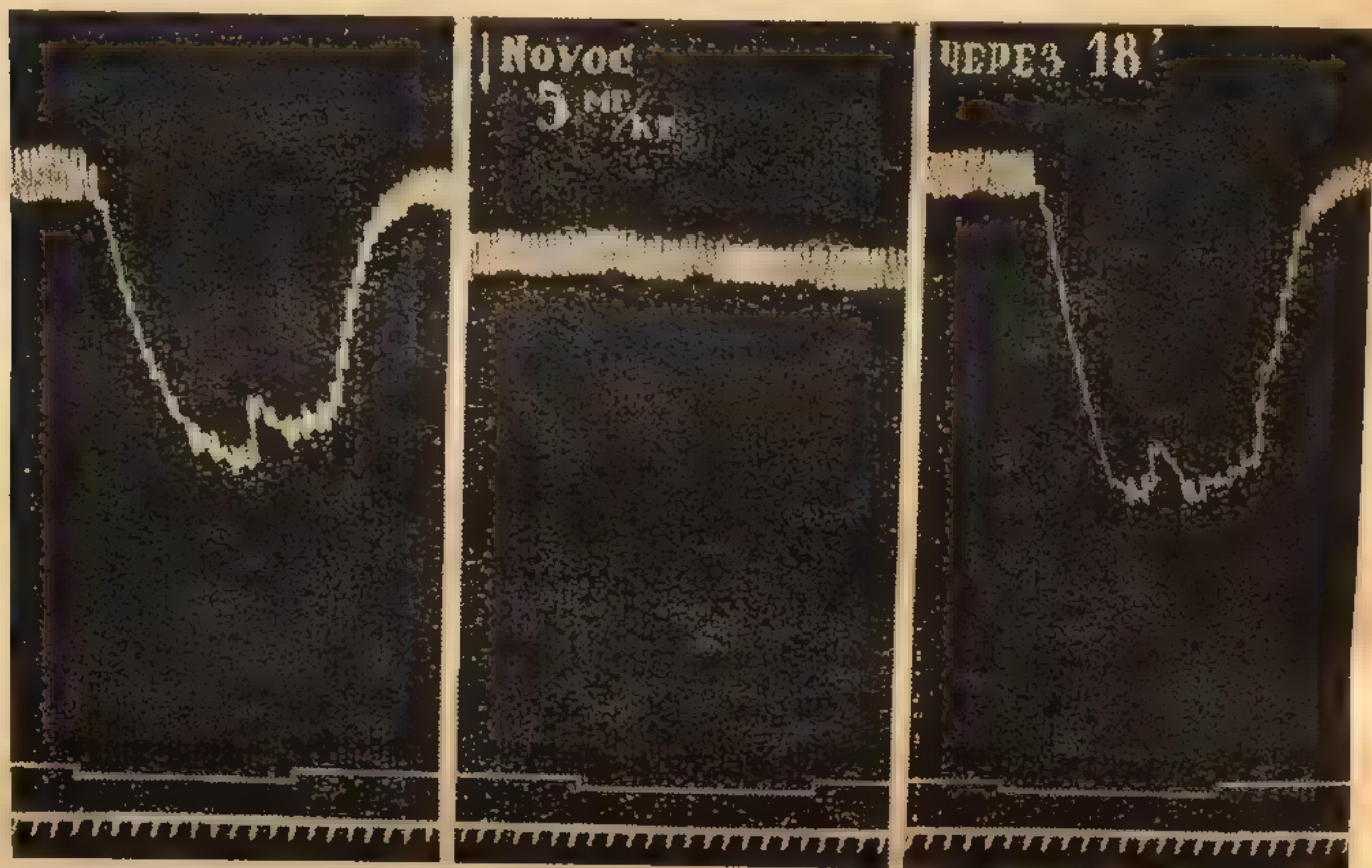


Рис. 2. Блокирование новокаином (внутривенное введение) брадикардии и гипотензии, вызываемых раздражением блуждающего нерва у кошки под уретановым наркозом.

Сверху вниз — запись кровяного давления, отметка раздражения нерва, отметка времени (1'').

дукты гидролиза новокаина — парааминобензойная кислота и диэтиламиноэтанол — не нарушают передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце, как это показано на рис. 3. При этом стоит отметить, что диэтиламиноэтанол несколько облегчает передачу возбуждения с вагуса на сердце, что соответствует литературным данным (Ла Баррэ и Бергман, 1951; Тен Кате и Вэлоп, 1952).

3. Опыты по выяснению наличия резорбтивного действия новокаина при околопочечной блокаде ставились на децеребрированных или наркотизированных уретаном (1,1—1,3 /кг) кошках. Всего сделано 37 двусторонних новокаиновых блокад. Новокаин использовался в дозе 10 мг/кг, что соответствует примерно дозе, вводимой при околопочечной блокаде человеку. Техника околопочечной блокады была такова: почка фиксировалась через переднюю брюшную стенку, к задней поверхности почки подводилась игла,

через которую вводится новокаин. В левую сонную артерию (с помощью манометра) и в сердечную (с помощью манометра) вводится новокаин. Как выяснилось в ходе опыта, брадикардия и гипотензия, вызываемые раздражением блуждающего нерва у кошек под уретановым наркозом, отчетливо угасают, а иногда и совсем исчезают под влиянием новокаина в дозе 10 мг/кг. Эффект блокады длится 65—75 минут, максимум действия наступает через 25—40 минут (рис. 4). Таким образом, нарушение передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце говорит о резорбтивном действии новокаина при околопочечной блокаде. Почечной клетчатки идет и...



Рис. 4. Исчезновение брадикардии и гипотензии после околопочечной блокады новокаином.

через которую вводился раствор в 0,25, 1, 2, 3% концентрации. Контрольное введение краски показало, что раствор попадает только в околопочечную клетчатку. У кошек раздражался правый блуждающий нерв прямоугольными стимулами с частотой 150—250 гц и продолжительностью одного стимула 0,5 мсек. В левой сонной артерии регистрировалось кровяное давление (ртутный манометр) и сердечный ритм (мембранный манометр).

Как выяснилось в ходе опытов, брадикардия и гипотензия, вызываемые раздражением блуждающего нерва у кошек под уретановым наркозом, отчетливо уменьшаются, а иногда и совсем исчезают под влиянием новокаина, введенного путем околопочечной блокады. Эффект блокады длится 65—70 минут, максимум действия наступает через 25—40 минут (рис. 4).

Таким образом, нарушение передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце говорит о наличии резорбтивного действия новокаина при околопочечной блокаде. Всасывание новокаина из околопочечной клетчатки идет интенсивно, и концентрация новокаина

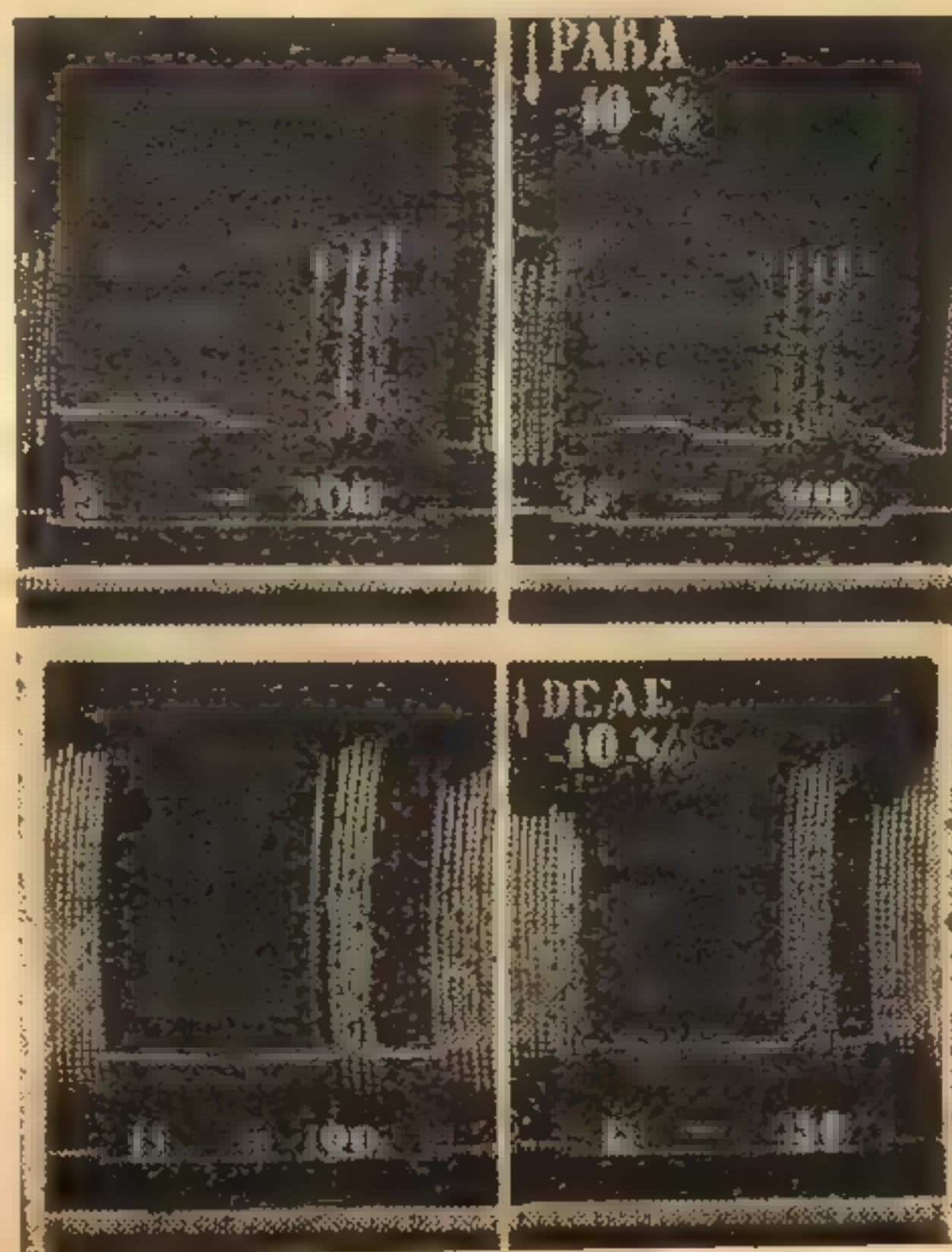


Рис. 3. Отсутствие влияния продуктов гидролиза новокаина — диэтиламиноэтанола (DEAE) и парааминобензойной кислоты (РАВА) на передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце лягушки.

Сверху вниз — сокращения сердца, отметка раздражения, отметка времени (1''). Цифрами обозначены те частоты раздражения, при которых происходило «ускользание» сердца из-под влияния блуждающего нерва.

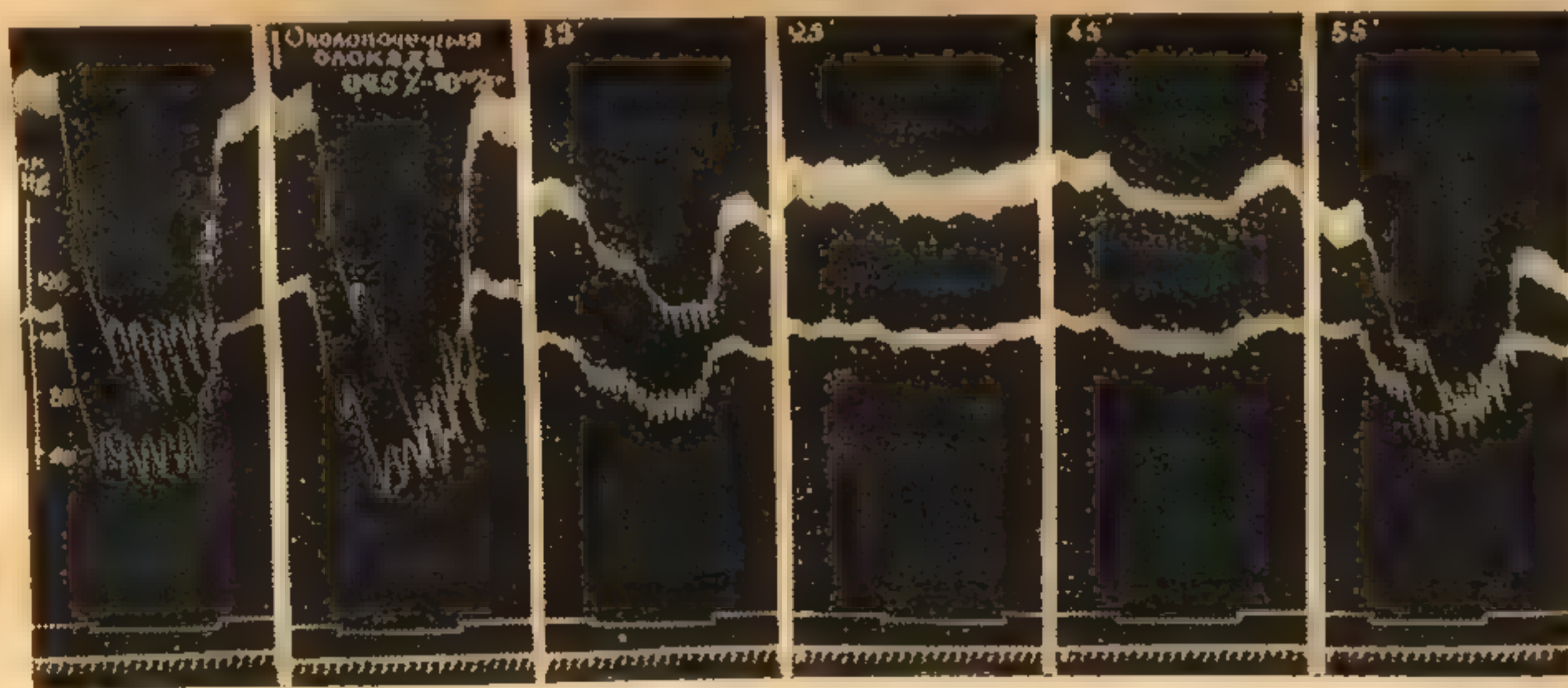


Рис. 4. Исчезновение вагусного эффекта у кошки (уретановый наркоз) после околопочечной блокады новокаином и его последующее восстановление.

Сверху вниз — запись кровяного давления ртутным и мембранным манометром, отметка раздражения, отметка времени (1'').

в крови соответствует примерно той, которая наблюдается при внутривенном введении 1—2 мг/кг новокаина.

Известно, что у кошки почка расположена мезоперитонеально и количество околопочечной клетчатки сравнительно невелико. У человека же, почка которого окружена большой жировой капсулой и лежит экстраперитонеально, всасывание новокаина может происходить быстрее.

У децеребрированных кошек уменьшение вагусного эффекта под влиянием околопочечной блокады 0,25% раствором новокаина выражено менее значительно. Выраженность же эффекта у кошек под уретановым наркозом связана, по-видимому, с некоторым синергизмом уретана с новокаином. Это явление наблюдается и на других объектах, например сильное угнетение спинномозговых рефлексов под влиянием новокаина у уретанизированных кошек (Каверина и Хаютин, 1954) отсутствует у децеребрированных и спинальных (стр. 148).

Обсуждение результатов

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии раздражающего действия новокаина и говорят о наличии его резорбтивного эффекта при околопочечной блокаде. В этом свете становятся понятными некоторые литературные данные. Так, в опыте Шур, Бараз, Винницкой и Попова (1952) после новокаиновой блокады у кошек в течение часа наблюдалось уменьшение или исчезновение рефлексов с интероцепторов кишки и мочевого пузыря на кровяное давление. Затем рефлексы восстанавливались, иногда превышая исходный уровень. Причиной всего этого, по мнению авторов, является «раздражающее» действие новокаина. Однако из работы Кавериной (1953) известно, что при внутривенном введении новокаина эти рефлексы угнетаются. Если учесть отрезок времени, в течение которого угнетаются интероцептивные рефлексы, то он совпадает с интервалом резорбтивного действия новокаина при околопочечной блокаде, установленным в настоящей работе. Следующее за угнетением некоторое увеличение интероцептивных рефлексов может обуславливаться действием диэтиламиноэтанола. Из этих соображений видно, что предлагаемое Шур и др. объяснение полученных ими данных лишено экспериментального подтверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящей работе данные о резорбтивном эффекте новокаина при околопочечной блокаде не дают, конечно, возможности объяснить механизм целебного действия новокаина, однако позволяют рекомендовать заменить в ряде случаев применение околопочечной блокады внутривенным введением новокаина, особенно при патологических процессах, сегментарно не связанных с поясничной областью.

On Mechanism of Action of Procaine Paranephral Blockade

V. P. L e b e d e v

In experiments on frogs in applying procaine dilutions to their viscera reflex changes of cardiac activity were not observed, the fact showing that this drug does not exert an irritating effect. In cats undergoing the paranephral blockade resorptive action of procaine was pronounced resulting in the interference of synaptic transmission from the n. vagus to the heart.

A conclusion was drawn as to the significance of resorptive action of procaine which is in conflict to the view held regarding the importance of irritating action of procaine in the clinical effect of paranephral blockade.

ВЛИЯНИЕ АНАЛГЕТИКОВ НА ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБИЛЬНОСТИ РЕФЛЕКТОРНЫХ ЦЕНТРОВ СПИННОГО МОЗГА ПРИ ИНТЕРОЦЕПТИВНОМ РАЗДРАЖЕНИИ

А. В. Вальдман

На основании серии экспериментов с применением различных вариантов методики нами было показано, что аналгетики препятствуют торможению рефлекторных реакций спинного мозга при интероцептивном раздражении (Вальдман, 1953, 1957).

Согласно учению Н. Е. Введенского, торможение тех или иных реакций (в том числе рефлекторных) может являться следствием изменения лабильности возбудимых элементов. Сдвиги лабильности происходят как под влиянием самих импульсов, вызывающих возбуждение, так и под влиянием экзогенных факторов. Торможение может также развиваться вследствие конфликта, столкновения двух потоков импульсов на одних и тех же нервных элементах, особенно если они обладают невысоким исходным уровнем лабильности.

Именно такие взаимоотношения между интеро- и экстероцептивными импульсами наблюдались в наших опытах. Поэтому для анализа механизма действия аналгетиков на интероцептивное торможение и механизма возникновения этого торможения представляло интерес специально изучить изменения лабильности рефлекторных центров спинного мозга при интероцептивной импульсации и влияние аналгетиков на эти сдвиги лабильности.

Опыты ставились на децеребрированных кошках. Регистрировались рефлекторные биотоки большеберцовой мышцы в ответ на электрическое раздражение малоберцового нерва (подробно методику см. Вальдман, 1957). В качестве источника интероцептивного раздражения применялось раздувание мочевого пузыря через канюлю, вставленную в мочеиспускательный канал.

Результаты опытов

Влияние интероцептивного раздражения на собственный ритм спинного мозга. По Магницкому (Левитина и Магницкий, 1948; Верзилова и Магницкий, 1948), ответный ритм, проявляющийся

при длительном раздражении
ств ткани и раздражении
собственному ритму. Ритм
меньшей силе раздражения
В опытах Магницкого
зывается пропусканием
инъекцией стрихнина. В
ного раздражения от мышц

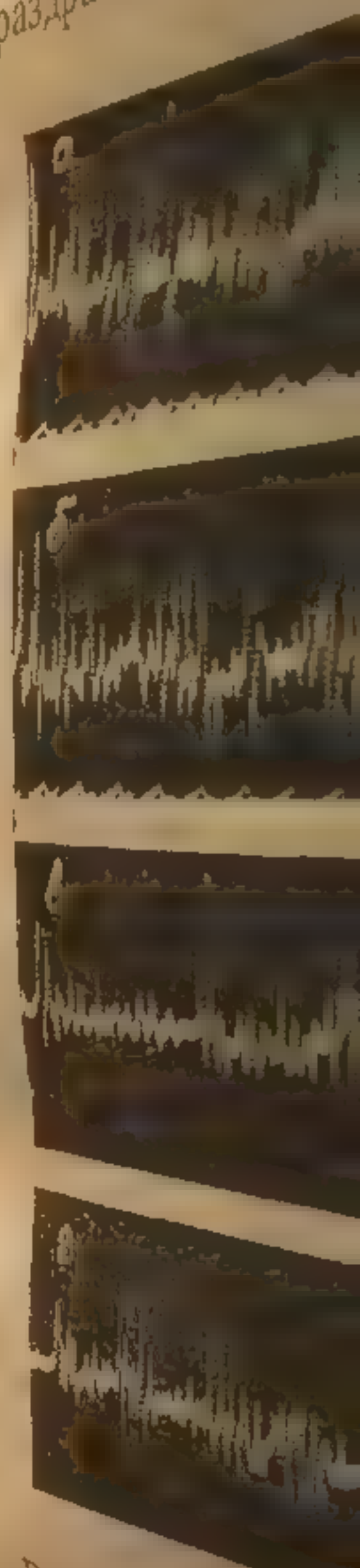


Рис. 1. Влияние интероцептивного раздражения на ритм спинного мозга.

а — до; б — в момент раздражения; в — в момент прекращения раздражения

биотоки. По мере уху-
они исчезали. На основ-
признать собственный ритм
лабильности центров
раздражения на этот
Собственный ритм
не совсем регулярных
нообразны (рис. 1). О-
чередуются пики боль-
появляются групповы-
токов за 1 секунду, то-
кому, колебания от 14

при длительном раздражении, зависящий от физиологических свойств ткани и определяющий оптимальную частоту, называется собственным ритмом. Раздражение в ритме, который соответствует собственному (оптимальному), дает наибольший эффект при наименьшей силе раздражения (Латманизова, 1949).

В опытах Магницкого и его сотрудников собственный ритм вызывался пропусканием через спинной мозг постоянного тока или инъекцией стрихнина. В ряде наших опытов без всякого специального раздражения от мышцы отводились «спонтанные» ритмические

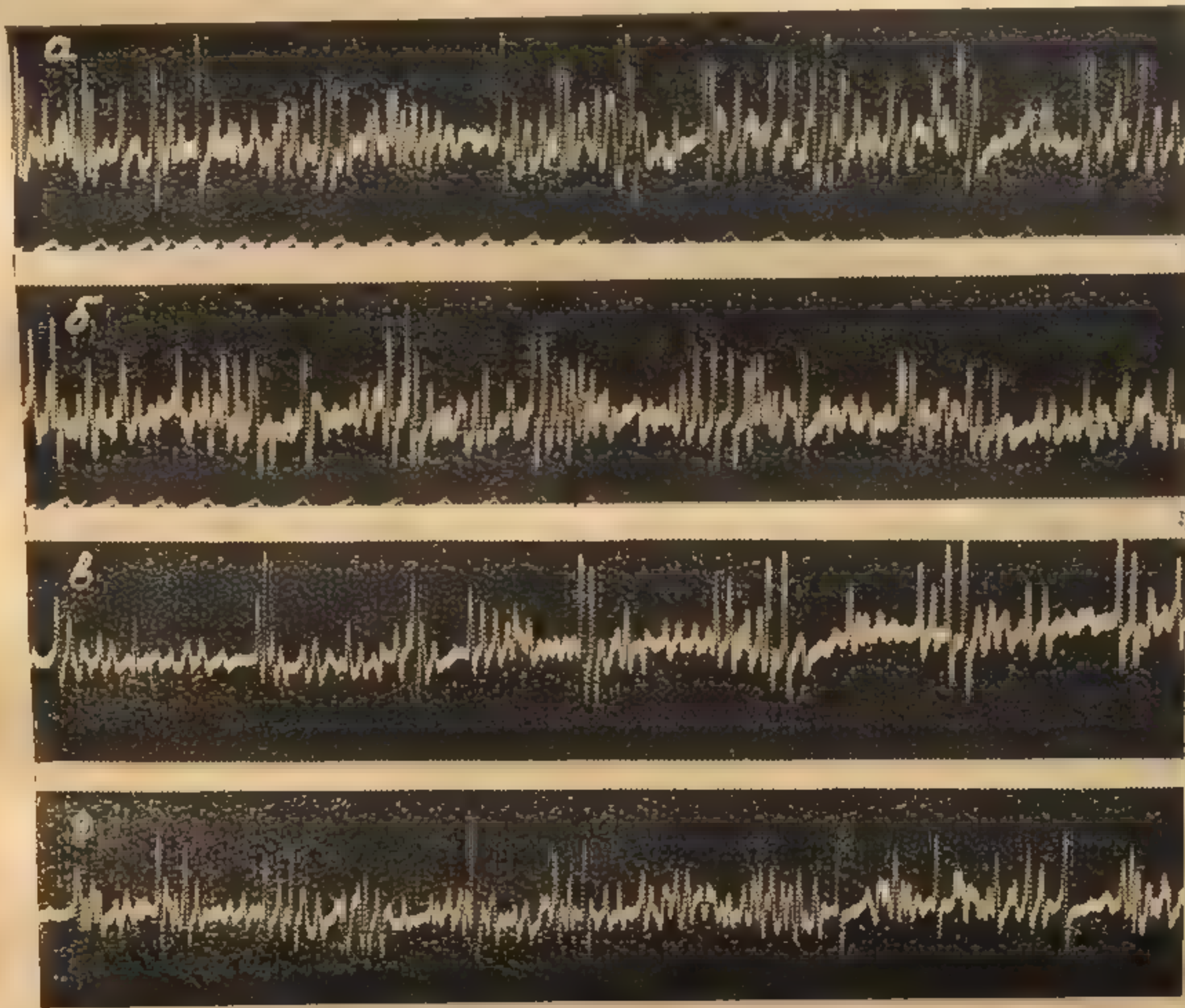


Рис. 1. Влияние интероцептивного раздражения на собственный ритм спинного мозга.

а — до; б — в момент раздувания мочевого пузыря (80 мм рт. ст.); в — до; г — в момент раздувания мочевого пузыря (60 мм рт. ст.).

биотоки. По мере ухудшения функциональных свойств препарата они исчезали. На основании того, что Магницкий считает возможным признать собственный ритм спинного мозга за одну из характеристик лабильности центров, мы исследовали влияние интероцептивного раздражения на этот параметр.

Собственный ритм спинного мозга проявляется в мышце в виде не совсем регулярных биотоков. Амплитуда и ритм их весьма разнообразны (рис. 1). Однако можно отметить, что в ритме 15—25 гц чередуются пики большей амплитуды. Примерно в таком же ритме появляются групповые залпы. Если подсчитать общее число биотоков за 1 секунду, то оно составит (рис. 1,а) около 160 (по Магницкому, колебания от 140 до 180). Разумеется, это не истинный ритм

разрядов мотонейронов, а суммарный итог возбуждения многих мотонейронов в гетерохронной системе (мышца).

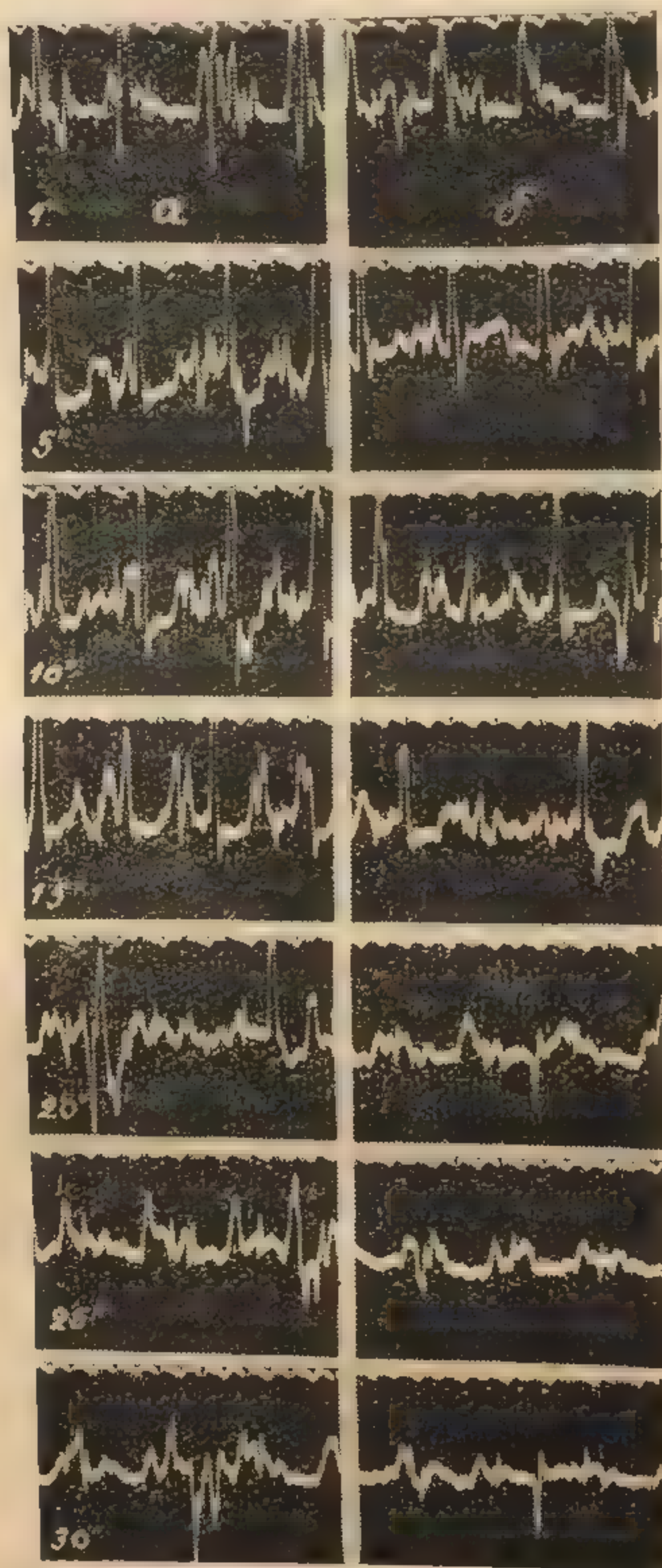


Рис. 2. Влияние interoцептивного раздражения на функциональную устойчивость рефлекторного центра.
а — рефлекторные биотопы до; б — во время раздувания мочевого пузыря (80 мм рт. ст.)

Влияние interoцептивного раздражения на функциональную устойчивость рефлекторного центра спинного мозга. Базируясь на ранее изложенных фактах (Вальдман, 1956, 1957) о малой изменчивости максимально воспроизводимого ритма под влиянием раз-

Интероцептивное раздражение совершенно не отражается на картине потенциалов собственного ритма. В этом можно убедиться, сопоставив осциллограммы а и б, в и г на рис. 1.

Собственный ритм спинного мозга отражает в конечном итоге функциональное состояние мотонейронов. При отведении от мышцы регистрируются суммарные изменения многих функциональных единиц. Поэтому судить по нему о функциональной подвижности мотонейронов нельзя. Однако преобладание групповых разрядов в ритме 15—25 гц во время «спонтанных» мышечных потенциалов, появление синхронных потенциалов в ритме 10—30 гц при стрихнинном отравлении (Терцуло, 1952; Бремер, 1952) указывают на невысокую функциональную подвижность мотонейронов, точнее — на сравнительно невысокий уровень оптимального ритма.

Отсутствие заметных сдвигов собственного ритма спинного мозга во время interoцептивного раздражения и сеченовского торможения (Левитина и Магницкий, 1948) можно объяснить, видимо, тем обстоятельством, что главная причина развития тормозного эффекта в отношении рефлексов спинного мозга кроется не столько в изменении состояния возбудимости самих мотонейронов, сколько в нарушении функций ассоциативных, вставочных нейронов.

...влияние фактора на ...
...время ...
...частоты ...
На рис. 2 представлено ...
...записанные на 1. ...
...раздражения с частотой ...
...потенциалы ...
...но через 20 секунд ...
...и падает амплитуда ...
...жения (правый столбец) ...
...вые 5 секунд никаких ...
...удается. Но уже на 10-й сек ...
...от мышцы, трансформиров ...
...туда биотоков резко пад ...
Аналогичные закономер ...
первоначальный характер ...
мочевого пузыря мало чем ...
симальной реакции (полно ...
скорее. Из всего этого ну ...
раздражении функциональ ...
спинного мозга снижается ...
моменты тетанизации не ...
способны к длительной де ...
периодов времени (данны ...
наптических потенциалов ...
развитие пессимальной ре ...
никновением торможения ...
Влияние анагетиков на ...
рефлекторных центров сп ...
дражении. Как было пока ...
жают лабильность рефл ...
развития пессимальной р ...
производимый в первые м ...
являются для морфина 2 ...
отчетливый сдвиг обнару ...
промедела. ...
Для того чтобы суди ...
лабильности нервных ц ...
дражением, мы примени ...
морфина и 1—2 мг/кг л ...
в указанных дозах анал ...
торных реакций при раз ...
еще заметным образом ...
ного мозга. ...
На рис. 3 представле ...
нерв раздражался стим ...
7 Новые данные

личных факторов, мы использовали в качестве показателя функционального состояния нервного центра его функциональную устойчивость. Определялись изменения рефлекторных мышечных потенциалов во время непрерывного тетанического раздражения определенной частоты.

На рис. 2 представлены отдельные фрагменты осциллограмм, записанные на 1, 5, 10, 15, 20, 25 и 30-й секундах тетанического раздражения с частотой 30 гц. В норме (левый столбец) мышечные потенциалы вначале синхронно следуют с ритмом раздражения, но через 20 секунд наблюдается трансформация заданного ритма и падает амплитуда биотоков. На фоне интероцептивного раздражения (правый столбец) эти изменения развиваются скорее. В первые 5 секунд никаких различий в обоих случаях отметить не удастся. Но уже на 10-й секунде рефлекторные биотоки, отводимые от мышцы, трансформированы по ритму, а к 20-й секунде амплитуда биотоков резко падает.

Аналогичные закономерности наблюдаются во всех случаях: первоначальный характер ответных биотоков во время раздувания мочевого пузыря мало чем отличается от нормы, но развитие пессимальной реакции (полной или частичной) происходит значительно скорее. Из всего этого нужно заключить, что при интероцептивном раздражении функциональная устойчивость рефлекторного центра спинного мозга снижается, а характер ответных биотоков в первые моменты тетанизации не изменяется. Поскольку сами мотонейроны способны к длительной деятельности в течение значительно больших периодов времени (данные по регистрации рефлекторных моносинаптических потенциалов, моносинаптических рефлексов и др.), развитие пессимальной реакции следует поставить в связь с возникновением торможения в промежуточных нейронах.

Влияние анальгетиков на изменения функционального состояния рефлекторных центров спинного мозга при интероцептивном раздражении. Как было показано Кругловым (1955), анальгетики снижают лабильность рефлекторных центров, увеличивая скорость развития пессимальной реакции, не влияя при этом на ритм, воспроизводимый в первые моменты раздражения. Пороговыми дозами являются для морфина 2,5 мг/кг, а для промедола 1 мг/кг. Более отчетливый сдвиг обнаруживается от 5 мг/кг морфина и 2—4 мг/кг промедола.

Для того чтобы судить о влиянии анальгетиков на изменения лабильности нервных центров, вызванные интероцептивным раздражением, мы применили анальгетики в дозах 1,5—3 мг/кг для морфина и 1—2 мг/кг для промедола. При этом учитывалось, что в указанных дозах анальгетики предупреждают торможение рефлекторных реакций при раздражении внутренних органов и не влияют еще заметным образом на лабильность флексорного центра спинного мозга.

На рис. 3 представлен типичный опыт, в котором малоберцовый нерв раздражался стимулами оптимальной частоты (20 гц) в течение

20 секунд. При этом в мышце регистрировались синхронные с раздражением высоковольтные пики (а). Во время раздувания мочевого пузыря рефлекторные биотоки в течение 1-й секунды раздражения воспроизводятся, их форма даже усложняется за счет появления мелких потенциалов, но уже к 5-й секунде тетанизации ответная реакция по существу отсутствует (б). Морфин в дозе 3 мг/кг не повлиял на характер рефлекторных биотоков (в), но на фоне действия анальгетика раздувание мочевого пузыря больше не сопровождалось угнетением амплитуды биотоков. Пессимальное торможение не развивалось.

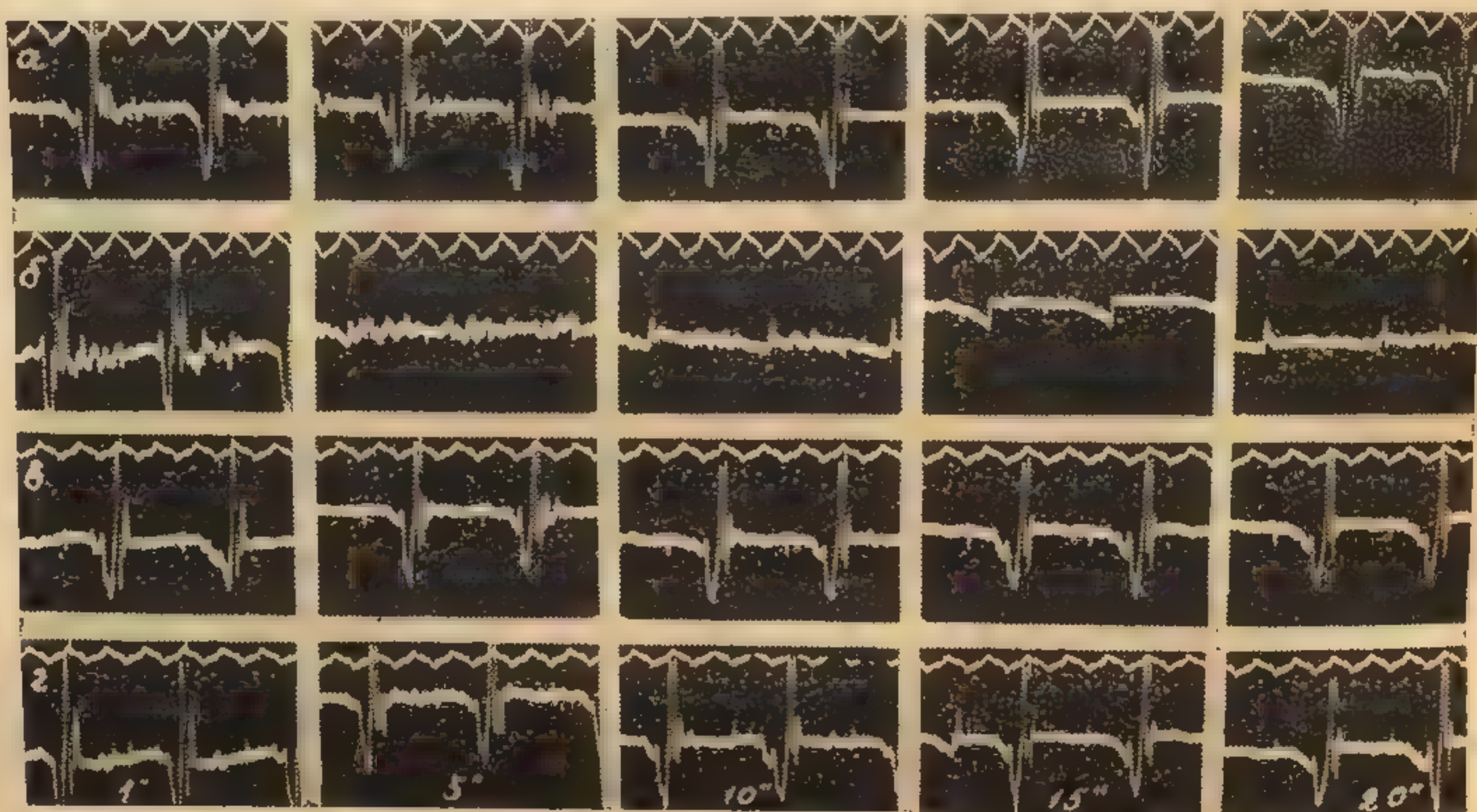


Рис. 3. Влияние морфина на изменение функционального состояния рефлекторного центра при interoцептивном раздражении.

■ — рефлекторные биотоки на 1, 5, 10, 15 и 20-й секунде тетанического раздражения (20 гц); б — то же на фоне раздувания мочевого пузыря до 100 мм рт. ст.; в — рефлекторные биотоки после 3 мг/кг морфина; г — то же ■ момент раздувания мочевого пузыря до 100 мм рт. ст.

Принципиально однотипные результаты были получены и с промедолом. Если до введения анальгетика раздувание мочевого пузыря сопровождалось быстрым развитием пессимального торможения, то после 2,5 мг/кг промедола рефлекторные потенциалы воспроизводятся на протяжении всех 20 секунд тетанизации.

Заключение

Суммируя данные всех опытов, можно прийти к заключению, что импульсы, идущие от interoцепторов, взаимодействуют с афферентными экстероцептивными импульсами на одних и тех же группах вставочных нейронов. При определенных условиях опыта это приводит к более быстрому развитию состояния пессимального торможения в них.

1. Интероцептивное развитие пессимального торможения кошек.
2. Морфин и промедол в развитии ритма, ма-
сбы развития пессимал-
собственного ритма, ма-
рость развития пессимал-
рефлекса, однако в тех
3. Предупреждение п-
флексорного рефлекса п-
с блоком проведения ин-
части рефлекторной дуг.

Известно, что для развития пессимальной реакции требуется некоторое время, в течение которого нервный субстрат либо воспроизводит заданный пессимальный ритм, либо трансформирует его. Только после определенной степени утомления, истощения нервных клеток, в них складываются предпосылки для развития торможения. В зависимости от ритма раздражения, продолжительности стимула (Уфлянд и Шошина, 1937; Уфлянд, 1950) и прочих условий, скорость развития торможения может быть различной. По Квасову (1948, 1952), легкость перехода возбудимых систем из состояния возбуждения в состояние торможения характеризует собой устойчивость функциональной структуры.

Взаимодействие двух потоков импульсов с различных афферентных систем, так же как и простое увеличение частоты раздражения афферентного нерва, благоприятствует более быстрому развитию пессимального торможения, приводит к снижению резистентности. Основной процесс разыгрывается в нейронах и синапсах собственного ядра задних рогов спинного мозга и вставочных нейронах промежуточного полюса.

Аналгетики препятствуют развитию (или уменьшают скорость) пессимального торможения, вызванного интероцептивным раздражением. Ввиду того, что в применявшихся дозах эти вещества не изменяют существенным образом лабильности центров сгибательного рефлекса, то очевидно, что благоприятный эффект действия аналгетиков связан с влиянием их на путях передачи интероцептивных импульсов. Это происходит еще до того, как интероцептивное раздражение достигает вставочных нейронов дуги флексорного рефлекса. Таким морфологическим субстратом, видимо, является масса нейронов и синапсов желатинозной формации спинного мозга. Очевидно, лабильность этих структур ниже, чем лабильность вставочных нейронов дуги флексорного рефлекса, так как пессимальное торможение в них развивается от меньших доз аналгезирующих веществ.

ВЫВОДЫ

1. Интероцептивное раздражение способствует более быстрому развитию пессимальной реакции в центрах флексии у децеребрированных кошек.

2. Морфин и промедол в дозах 1—3 мг/кг не изменяют величину собственного ритма, максимально воспроизводимого ритма, и скорость развития пессимального торможения в центрах сгибательного рефлекса, однако в тех же дозах аналгетики предупреждают развитие пессимума при одновременном интероцептивном раздражении.

3. Предупреждение сдвигов лабильности в центральной части флексорного рефлекса при интероцептивном раздражении связано с блоком проведения интероцептивных импульсов в афферентной части рефлекторной дуги (желатинозная формация спинного мозга).

Effect of Analgesics on Lability Changes of Reflex Centres of the Spinal Cord under Interoceptive Stimulation

A. V. Valdman

Reflex discharges in tibial muscle evoked by stimulation of peroneal nerve by rectangular pulses of different frequency were studied in decerebrated cats.

Bladder distension was carried out during a prolonged stimulation of a certain rhythm. The interoceptive stimulation contributes to an earlier rise of Wedensky's inhibition in the reflex centre.

Morphine and promedole in doses of 1—3 mg/kg do not change the rate of spontaneous rhythm as well as the rate of maximum reproductive rhythm and velocity rate of Wedensky's inhibition in the centres of flexion reflex; the same doses of analgesics, however, prevent the development of Wedensky's inhibition caused by simultaneous interoceptive stimulus.

Prevention of lability shifting in the centre of flexor reflex during interoceptive stimulus is brought about by a block of interoceptive stimuli transmission in afferent part of the reflex arc (gelatinous formation of posterior horns of the spinal cord).

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
СОСТОЯНИЯ

А. И.

В настоящее время известно, что инсулин вызывает сдвиги функций нервной системы. Особенно большое значение имеют эти сдвиги в период развития гипогликемии в нервной системе. Возникает снижение электрической активности (Саркисов и Серейский, 1944; рефлексов (Баранов, Пышин, 1955), угнетение восходящих путей и Ардуини, 1954). Детальное исследование было посвящено влиянию его в качестве биологического фактора на нервную систему. Чумакова, 1954; Тилим, 1944; что некоторые вещества с инсулиновой гипогликемией оказывают влияние на процессы возбуждения и торможения в нервном узле. Гипогликемия на периферии нерва вызывает изменения в его проводимости. Влияние инсулина на нервную систему изучали изучения Н. Е. Введенского (1938) и других авторов.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОВОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

А. И. Шаповалов

В настоящее время известно, что эндокринные изменения могут вызывать сдвиги функционального состояния нервной системы. Особенно большое значение в деятельности различных отделов нервной системы могут иметь нарушения углеводного обмена. Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что в период развития гипогликемии, вызванной введением инсулина, в нервной системе возникают функциональные изменения: происходит снижение электрической активности головного мозга (Лисица, Саркисов и Серейский, 1947), угнетение условных и безусловных рефлексов (Баранов, Пышина и Сперанская, 1948), нарушение суммационной способности центральной нервной системы (Шаповалов, 1955), угнетение восходящего отдела ретикулярной формации (Ардуини и Ардуини, 1954). Депримирующее влияние инсулина на нервную систему было использовано некоторыми авторами для применения его в качестве болеутоляющего средства (Хушке, 1940, Тилим, 1944; Чумакова, 1953). Имеются указания (Рейнхард, 1945), что некоторые вещества с наркотическим типом действия на фоне инсулиновой гипогликемии оказывают более сильный и длительный эффект. Поэтому представляет интерес выяснение механизма влияния инсулина на процессы межнейронной передачи.

Одним из наиболее удобных объектов для изучения передачи возбуждения с нейрона на нейрон является верхний шейный симпатический узел кошки. При изучении влияния инсулиновой гипогликемии на передачу импульсов в верхнем шейном ганглии мы исходили из учения Н. Е. Введенского о функциональной подвижности (лабильности) нервных образований. По данным Харкевича (1953), уровень лабильности отражает малейшие изменения в функциональном состоянии клеток ганглия, наступающие под влиянием фармакологических веществ.

Опыты ставились на кошках, децеребрированных на уровне задних бугров четверохолмия. Преганглионарный симпатический ствол раздражался прямоугольными стимулами от электронного стимулятора, продолжительностью 0,1—0,2 мсек постоянной амплитуды и переменной частоты. При механографической регистрации сокращения III века записывались на закопченной ленте кимографа. Показателем пессимальной реакции служило расслабление III века. При осциллографической регистрации токи действия постганглионарных волокон отводились через двухканальный усилитель переменного тока, имеющий прямолинейную частотную характеристику в пределах от 0,5 до 2000 гц, и регистрировались одним



Рис. 1. Влияние инсулина на механограммы сокращений III века.

Сверху вниз: кривые сокращений III века (цифрами обозначены частоты раздражения преганглионарного ствола в гц); отметка раздражения; отметка времени.

из лучей катодного осциллографа. Фотосъемка биотоков проводилась при однократной и непрерывной развертке луча. Уменьшение амплитуды регистрируемых потенциалов служило показателем пессимальной реакции. Сопоставлялось время, за которое происходило снижение амплитуды биопотенциалов при данной частоте раздражения до и после введения инсулина. Определение содержания сахара в крови проводилось по методу Хагедорна и Иенсена. Инсулин вводился внутривенно в дозах 1—10 ед. на 1 кг веса животного. Проведенные исследования показали, что введение инсулина, сопровождающееся значительным падением уровня сахара крови (со 110—140 до 75—50 мг%), не влияло на амплитуду сокращений мигательной перепонки. Однако способность ганглия проводить высокие частоты раздражения уменьшалась. Это выражалось в сдвигах пессимума в сторону меньших частот (рис. 1).

Введение глюкозы устраняло или ослабляло вызванные инсулином изменения, восстанавливая функциональную подвижность клеток ганглия. Введение инсулина после глюкозы не изменяло

Рис. 2. Влияние инсулина на биотоки действия постганглионарных волокон. I — до введения инсулина; II — после введения. Частота раздражения: III века.

1 сек

ствола стимулами субпессимальными, как в норме (I), так и после введения глюкозы (II). Таким образом, введение глюкозы восстанавливало функциональную подвижность ганглия, устраняя вызванные инсулином изменения ритма биотоков ганглия.

исходного уровня лабильности. Глюкоза в дозах 1—1,5 г/кг, введенная без инсулина, обычно не оказывала заметного влияния на характер сокращения III века.

Аналогичные данные получены при осциллографической регистрации биотоков постганглионарных волокон.

В период развития гипогликемии, вызванной введением инсулина, уменьшение амплитуды токов действия ганглия происходило скорее, чем в норме. Величина биотоков на первой секунде раздражения менялась мало. При раздражении преганглионарного

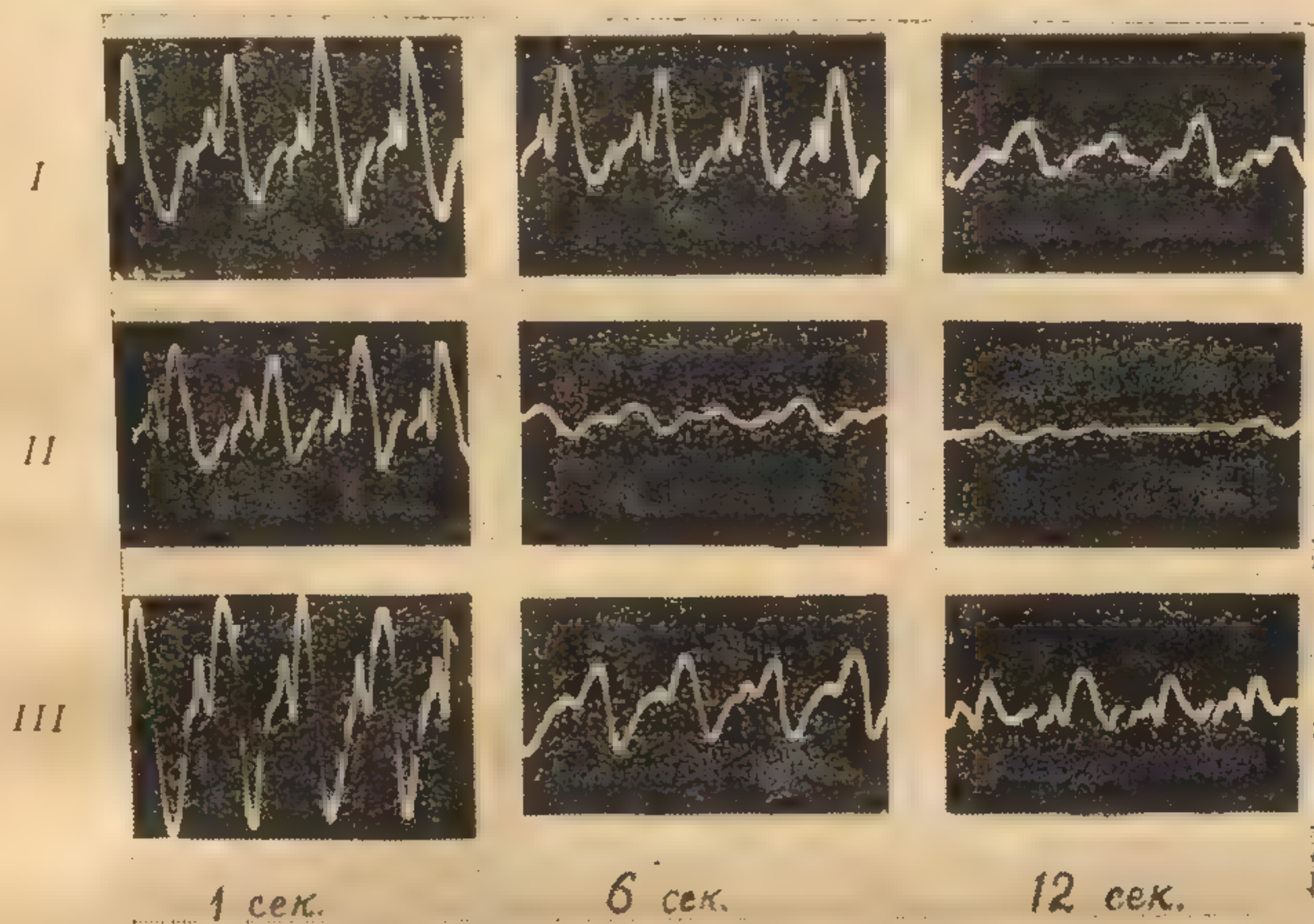


Рис. 2. Влияние инсулина на биотоки постганглионарных волокон.

I — до введения инсулина; II — через 45 минут после введения 3 ед/кг инсулина; III — через 10 минут после введения глюкозы. Частота раздражения преганглионарного ствола — 35 гц.

ствола стимулами субпессимальной частоты (30—50 гц) синхронная с раздражением электрическая активность ганглия после введения инсулина не могла поддерживаться в течение такого же длительного периода, как и в норме (рис. 2, II). Вызываемые инсулином изменения были пропорциональны степени снижения сахара крови. После введения глюкозы способность ганглия воспроизводить в течение периода стимуляции биотоки, синхронные с ритмом раздражения, восстанавливалась (рис. 2, III).

Таким образом, наши наблюдения показывают, что инсулиновая гипогликемия вызывает снижение функциональной подвижности клеток ганглия, не уменьшая его способности проводить оптимальные ритмы раздражения. При высокой частоте раздражения биопотенциалы постганглионарных волокон исчезают через более короткий промежуток времени, чем в норме.

Результаты наших опытов, полученные в целом организме, совпадают с данными изучения изолированных симпатических ганглиев. Лэрэби и Горовиц (1955) нашли на изолированном верхнем шейном ганглии крысы, что потребление ганглием глюкозы значительно увеличивается при раздражении преганглионарного нерва. Лэрэби, Эдвардс и Рамос (1951) показали на изолированном симпатическом ганглии, что при отсутствии в питательном растворе глюкозы характер потенциалов и потребность ганглия в кислороде длительно могут не изменяться при редкой частоте раздражения преганглионарного ствола. Повышение частоты раздражающих стимулов приводит к заметному уменьшению биопотенциалов. Прибавление к питательному раствору глюкозы устраняет эти изменения. Значение нормального уровня содержания сахара в крови для функции ганглия подчеркивает работа Калсон и Макинтош (1939), которые показали, что для синтеза ацетилхолина в ганглии необходимо определенное содержание глюкозы в перфузирующем растворе. Уменьшение содержания глюкозы приводит к нарушению синтеза ацетилхолина, что особенно заметно при длительном раздражении преганглионарного ствола.

Смирнова (1952) показала, что наличие глюкозы в жидкости, перфузирующей ганглий, обеспечивает передачу возбуждения на постоянном уровне, так как длительное раздражение приводит к постепенному распаду аденозинтрифосфорной кислоты и одновременно изменяет содержание минерального фосфора. Наличие глюкозы обеспечивает постоянный ресинтез богатых энергией фосфорных соединений.

Учитывая, что зависимость функциональной подвижности нервных клеток от нарушений углеводного обмена, по-видимому, проявляется сильнее в условиях длительного раздражения, интересно было выяснить влияние инсулиновой гипогликемии на функциональное состояние нервных центров в условиях длительной нагрузки. Выяснение этого вопроса может иметь и практический интерес, так как болеутоляющее действие инсулина, описанное некоторыми авторами, наблюдалось ими при длительных болях, например, при каузалгии, ишиасе и т. д. С этой целью мы воспользовались моделью длительного состояния повышенной возбудимости центральной нервной системы, впервые описанной Н. Е. Введенским (1912) и названной им «истериозисом».

Опыты ставились на кошках, наркотизированных уретаном в дозе 0,9—1,1/кг веса животного или мединалом в дозе 0,45—0,5 г/кг. Состояние повышенной возбудимости центральной нервной системы — «истериозис» — достигалось путем длительной тетанизации индукционным током центрального конца одного из малоберцовых нервов. Порог раздражения другого малоберцового нерва определялся каждые 10—15 минут. Через 1—1½ часа после начала тетанизации возбудимость пробного нерва начинала возрастать и продолжала повышаться все время, в течение которого производилась тетанизация. После выключения стимуляции, возбуди-

мость пробного
обычно возвра
в крови по ме
сахара в кре
(уретан повыш
Введение инсу
не сопровожда



Рис. 3. Влияние температуры во время

Обозначения: по сантиметрах индукционного тока внизу отмечена

сти. Обычно порог возбуждения иннервированной периферической нервной системы после введения инсулина снижалось со 190 до 11½ часов. Введение инсулина также продолжалось. Введение инсулина также продолжалось. Введение инсулина также продолжалось.

мость пробного нерва постепенно снижалась и через $\frac{1}{2}$ —2 часа обычно возвращалась к норме. Определение содержания сахара в крови по методу Хагедорна и Иенсена показало, что содержание сахара в крови было повышено, что можно объяснить наркозом (уретан повышает гликемию) и продолжительным раздражением. Введение инсулина (2—10 ед/кг веса) внутривенно до тетанизации не сопровождалось существенными изменениями порога возбудимо-

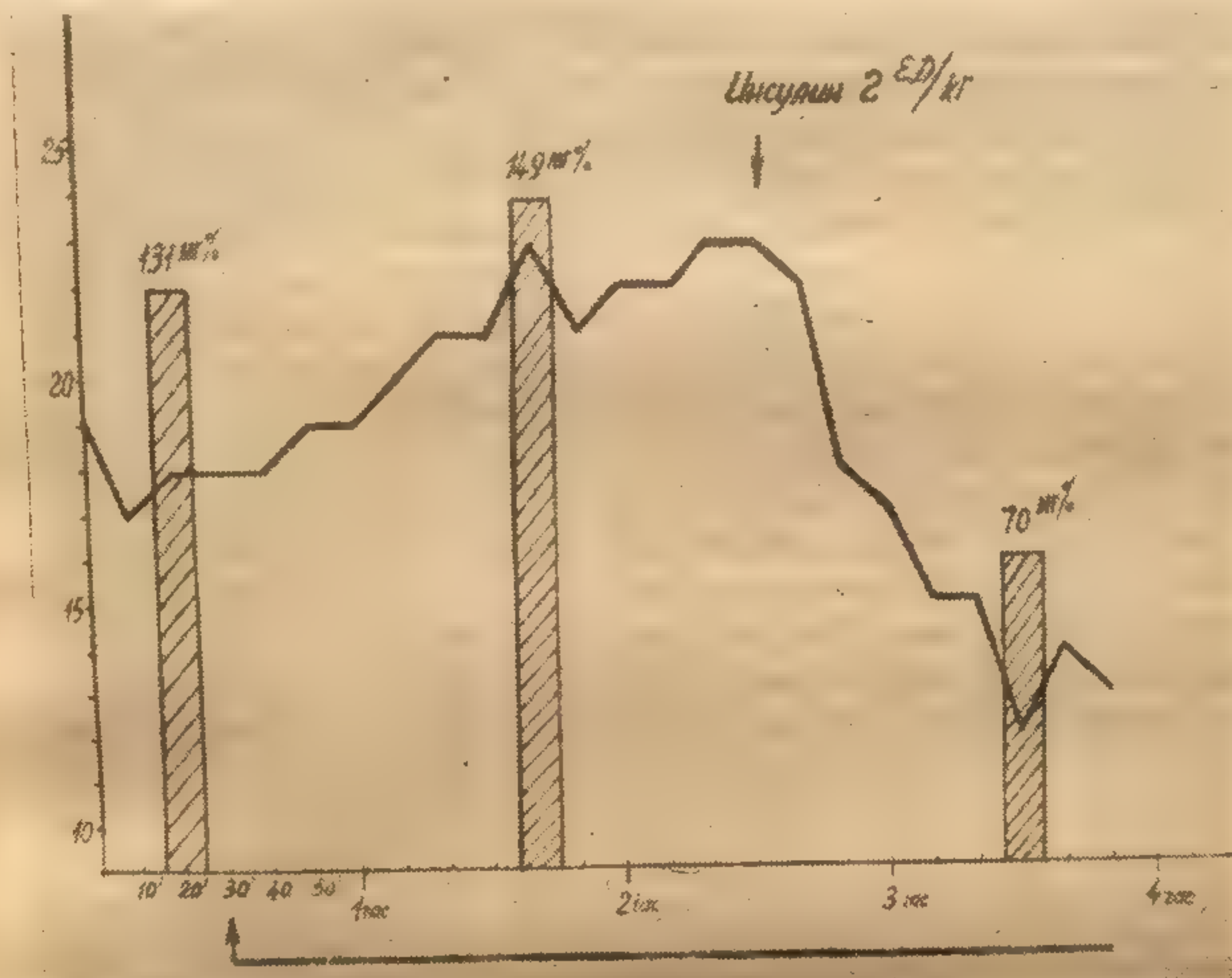


Рис. 3. Влияние инсулина на возбудимость центральной нервной системы во время «истерииозиса». Кривая изменения возбудимости малоберцового (пробного) нерва.

Обозначения: по оси ординат — пороги возбуждения чувствующего нерва в сантиметрах индукционной катушки. По оси абсцисс — время. Черной линией внизу отмечена продолжительность тетанизации. Заштрихованные столбики — содержание сахара в крови.

сти. Обычно порог повышался на 1—2 см индукционной катушки.

Введение инсулина во время развившегося состояния повышенной возбудимости вызывало выраженное повышение порогов раздражения пробного нерва (рис. 3). При этом всегда наблюдался отчетливый гипогликемический эффект. Содержание сахара в крови снижалось со 190—250 до 70—80 мг%. Однако снижение возбудимости было сравнительно кратковременным и продолжалось от $\frac{1}{2}$ до $1\frac{1}{2}$ часов. Вызванная введением инсулина гипогликемия также продолжалась недолго, и содержание сахара в крови быстро повышалось. Введение глюкозы ослабляло вызываемые инсулином изменения возбудимости.

Таким образом, наши опыты показывают, что повышенная возбудимость центральной нервной системы делает ее более чувствительной к инсулиновой гипогликемии.

Согласно данным литературы, утилизация глюкозы мозгом и дыхание ограничиваются вследствие угнетения каталитических процессов в клетках и понижения сахара в крови (Комиссаренко, 1953). Особая чувствительность нервных клеток к инсулину может, по-видимому, объясняться тем, что в отличие от всех других тканей переход глюкозы в клетки мозга инсулином затрудняется, в то время как в других тканях он не нарушен (Бест, Хейст и Уреншелл, 1953). Поэтому наиболее вероятной причиной понижения возбудимости нервной системы при гипогликемии можно считать снижение ее энергетических запасов и метаболизма. Однако после введения инсулина, кроме снижения уровня сахара в крови, наблюдается и ряд других биохимических сдвигов: увеличение содержания молочной кислоты, изменение соотношения электролитного состава крови. Наконец, некоторые авторы (Гельгорн, 1947) большое значение придают реактивному выделению адреналина, имеющему место при избытке в организме инсулина. С целью проверки этого предположения мы исследовали влияние введения адреналина в период развившегося истериозиса. Оказалось, что адреналин в дозах 0,05—0,2 мг/кг вызывал в этих условиях резкое снижение возбудимости пробного нерва. Полученные данные показывают, что в механизме влияния инсулина на нервную систему, кроме снижения содержания сахара в крови, определенное значение может иметь вызванное им повышение выделения адреналина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что гипогликемия, вызванная внутривенным введением инсулина, снижает функциональную подвижность клеток верхнего шейного симпатического ганглия. Чувствительность центральной нервной системы к депримирующему действию инсулина в условиях длительного раздражения возрастает.

The Effect of Insulin Hypoglycemia on Some Signs of Functional State of Nervous System

A. I. Shapovalov

In experiments on decerebrated and anesthetized cats (urethane) it was shown that blood sugar content reduced twice as that of original level is accompanied by a certain lability decrease of sympathetic ganglia and a diminished hypersensitivity of the spinal cord (hysteriosis). A role of glucose in neuronal transmission is discussed.

ВЛИЯНИЕ АНАЛГЕТИКОВ НА РАЗВИТИЕ ИСТЕРИОЗИСА

А. В. Вальдман

Фармакологическое изучение тех отношений, которые складываются в нервных центрах при длительном (экстеро- или интероцептивном) раздражении, представляет особый интерес, поскольку подобные случаи являются типичными для патологических состояний.

Каждой афферентной системе присущи две тенденции: к постепенному ослаблению эффекта вследствие адаптации рецепторов или центров и к суммированию, аккумулярованию возбуждений, к созданию устойчивых очагов возбуждения в центральном звене (Орбели, 1946). Если длительная ирритация вовлекает не только афферентные, но и симпатические волокна, что приводит к изменению функциональных свойств периферических приборов, эффекторов, нервных центров, то создаются условия для развития таких патологических процессов, как каузалгия, рефлекторные контрактуры, гиперэстетические зоны и пр.

Все травматические факторы, лежащие в основе этих патологических реакций, производят первоначально более или менее продолжительное тормозное влияние в отношении нервных центров, постепенно превращающееся в свою противоположность. Такая эволюция торможения в возбуждение не является неожиданной и давно уже была обоснована теоретически Н. Е. Введенским и подтверждена экспериментально (Введенский, 1886, 1901; Шишова, 1907; Шлиттер, 1911).

В специальной работе, посвященной изучению изменений функционального состояния нервных центров лягушки при длительном раздражении чувствующих нервов, Введенский (1912) обнаружил, что 3-часовая тетанизация какого-либо афферентного нерва приводит к резкому повышению возбудимости спинного мозга и к нарушению сопряженных отношений антагонистов. Это явление, названное им «истериозисом», было впоследствии получено и у теплокровных (Андриайнен, 1950, 1952), как при раздражении соматических, так и висцеральных нервов.

В настоящей работе исследовалось влияние анальгетиков на развитие истериозиса у кошек при длительном раздражении малоберцового нерва.

Вследствие того, что состояние истериозиса легче воспроизводится при нарушении физиологического равновесия в центральной нервной системе, в части опытов предварительно (за 2—4 дня) вызывался очаг длительного раздражения в брюшной полости (асептический перитонит). По данным Айрапетьянца (1952), предварительное интероцептивное раздражение способствует более быстрому развитию состояния повышенной возбудимости в нервных центрах при последующем продолжительном раздражении чувствительных нервов.

Методика

У наркотизированных кошек (уретан 1,2/кг) отсепаровывались полусухожильные мышцы, которые подсоединялись к горизонтальным миографам, отягощенным грузом в 50,0, и малоберцовые нервы. С интервалом 10—15 минут определялись пороги сгибательной рефлекторной реакции (в сантиметрах шкалы индукционного аппарата). После установления стойкой нормы, один из нервов подвергался длительной тетанизации током, превышающим на 2—4 см пороговую величину. Через каждые 10—15 минут (не прекращая тетанизации) определялся порог возбудимости противоположного малоберцового нерва. Асептический перитонит вызывался введением в брюшную полость 0,5—1 мл 30% масляного раствора скипидара.

Все изученные анальгетики вводились внутривенно.

Результаты опытов

Развитие истериозиса у наркотизированных кошек. В подавляющем большинстве опытов (36 из 49) истериозис развивался вполне отчетливо в течение первых 2—2½ часов тетанизации. Если за указанный срок заметных сдвигов возбудимости не обнаруживалось, то они не наступали и при более продолжительной тетанизации (5—6 часов).

На рис. 1 представлены суммарные данные 27 опытов, отражающие динамику развития истериозиса без воздействия анальгетических веществ. Более быстро и резко возбудимость нарастает в весенние периоды и у беременных кошек, однако эта закономерность не имеет абсолютного значения.

Порог возбудимости малоберцового нерва в контрольных опытах (без тетанизаций) колебался около постоянных цифр с тенденцией к снижению возбудимости в течение 2—3 часов. Выключение тетанизации на фоне развившегося истериозиса приводило к постепенному снижению возбудимости до исходных значений ■ течение 1—2 часов.

Развитие истериозиса у кошек при длительном раздражении малоберцового нерва



Рис. 1. Суммарные данные 27 опытов, отражающие динамику развития истериозиса без воздействия анальгетических веществ. Каждая точка — результат одного опыта.

Развитие истериозиса на фоне действия анальгетиков. Все изученные анальгетики (морфин, кодеин, фенадон, промедол), будучи введены до начала тетанизации, препятствуют развитию истерио-

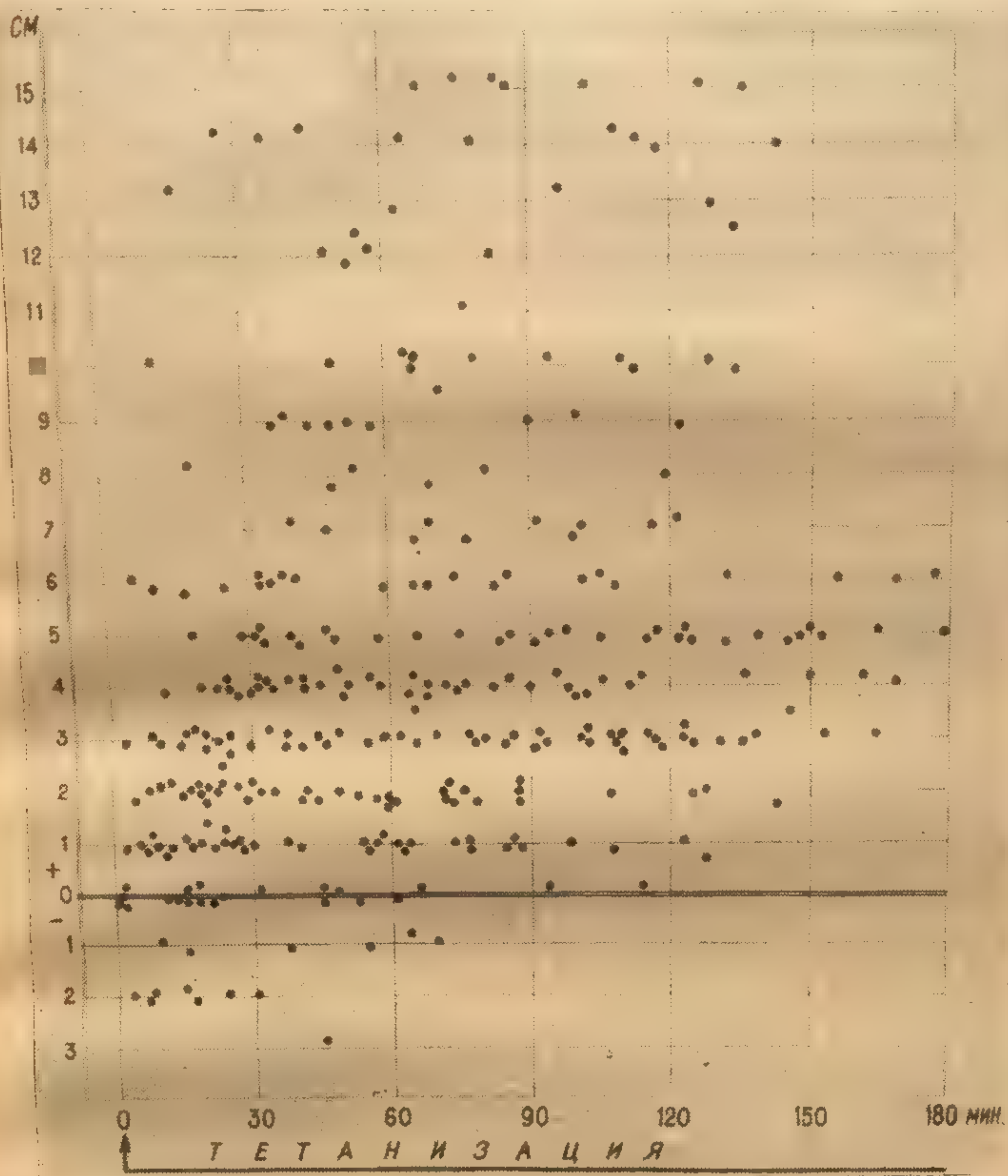


Рис. 1. Суммарные данные по динамике изменения возбудимости нервного центра во время продолжительной тетанизации.

Каждая точка — результат одного определения; вверх от нулевой линии — повышение возбудимости, вниз — снижение возбудимости.

зиса. Суммарный итог 10 таких опытов изображен на графике (рис. 2), принцип построения которого аналогичен таковому для рис. 1. Из сопоставления следует, что в то время как без анальге-

тиков истериозис развивается в течение 1—2 часов, на фоне действия этих веществ истериозис практически не развивается. На протяжении 3-часовой тетанизации колебание порогов возбудимости в обе стороны не превышает 2—3 см, что лежит в пределах колебания порога в норме.

Морфин препятствует развитию истериозиса в дозе 2 мг/кг, вызывающей незначительное снижение порога возбудимости рефлекторной реакции на 2—3 см (рис. 3).

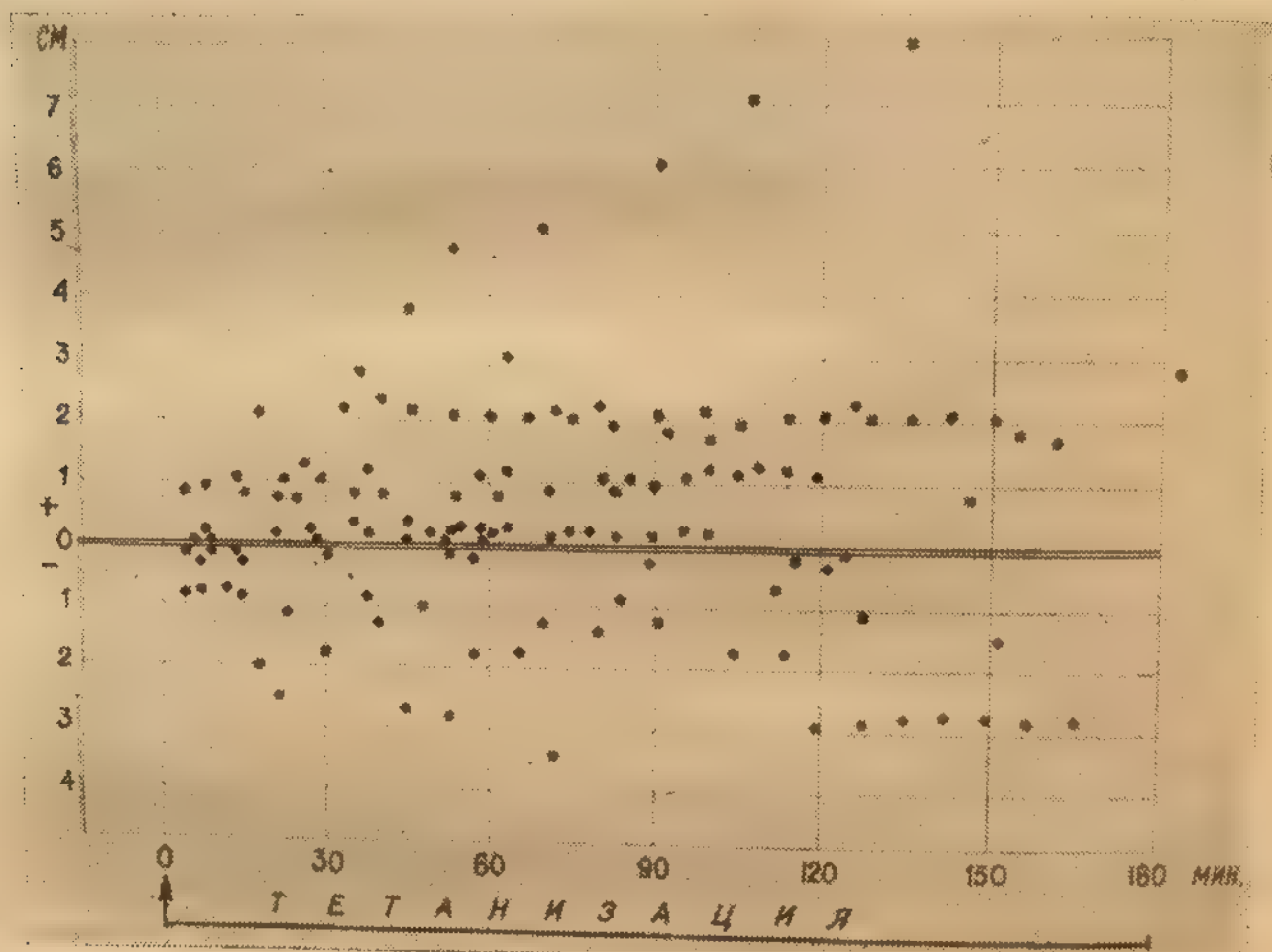


Рис. 2. Динамика изменения возбудимости нервного центра во время продолжительной тетанизации на фоне действия анальгетиков. Обозначения те же, что на рис. 1.

Кодеин (5—10 мг/кг) также препятствует развитию истериозиса. Порог возбудимости рефлекторного ответа от указанных доз кодеина изменяется различно как в ту, так и в другую сторону, однако, несмотря на это, 3-часовая тетанизация не изменяет в какой-либо мере возбудимости пробного нерва.

Аналогичные результаты были получены и с фенадоном, который в дозе 0,5—1 мг/кг препятствовал развитию истериозиса, одновременно снижая порог возбудимости. На рис. 4 видно, что по мере разрушения анальгетика в организме (через 3 часа) возбудимость вследствие продолжающейся тетанизации начинает возрастать и развивается выраженный истериозис.

Промедол не вызывал столь отчетливого эффекта ввиду непродолжительности своего действия. В дозе 1—2 мг/кг он способен был лишь несколько отсрочить нарастание возбудимости.

Рис. 3. В. К.

Рис. 4. Р.

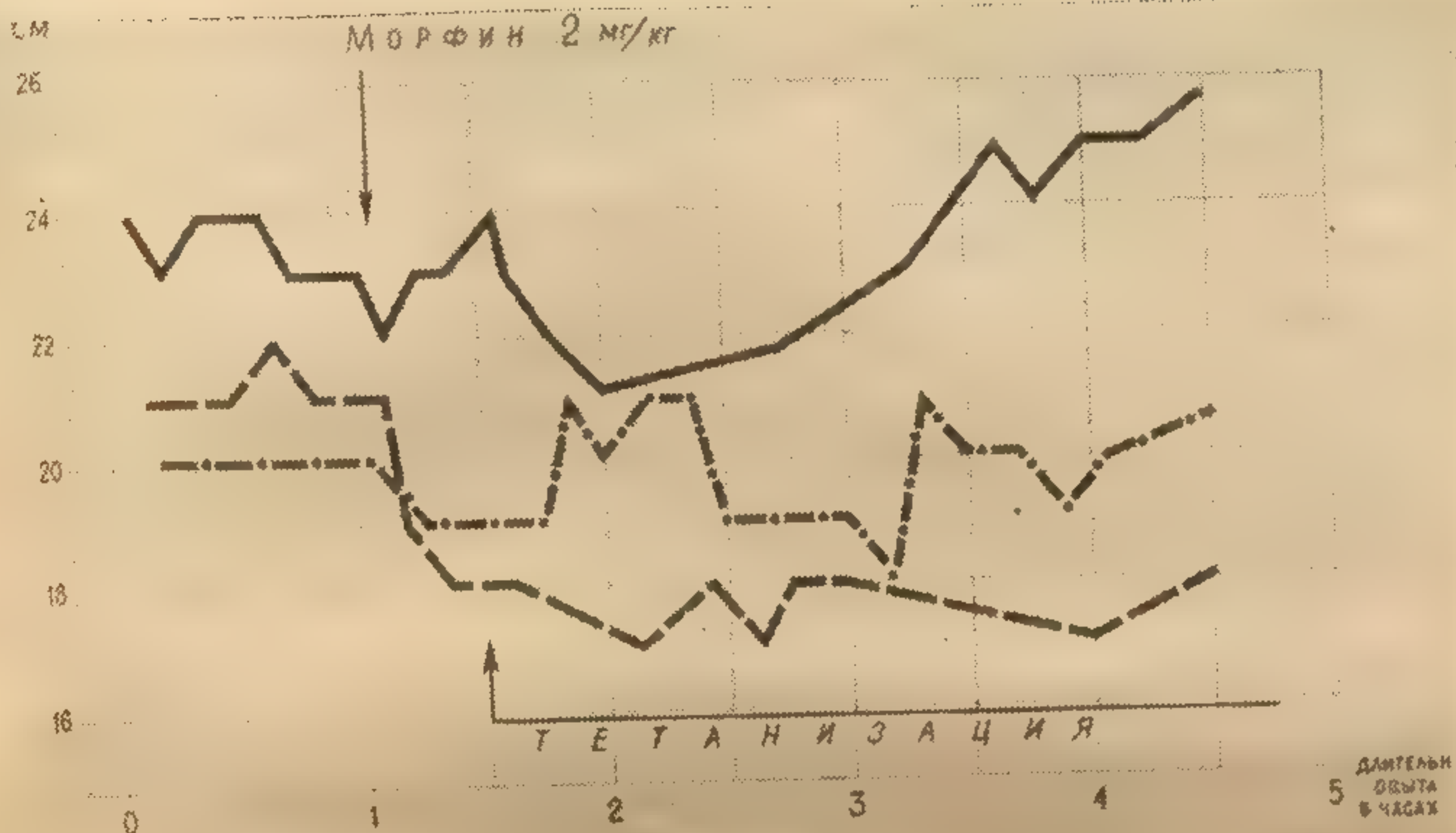


Рис. 3. Влияние морфина на развитие истериозиса.
Каждая кривая отражает отдельный опыт.

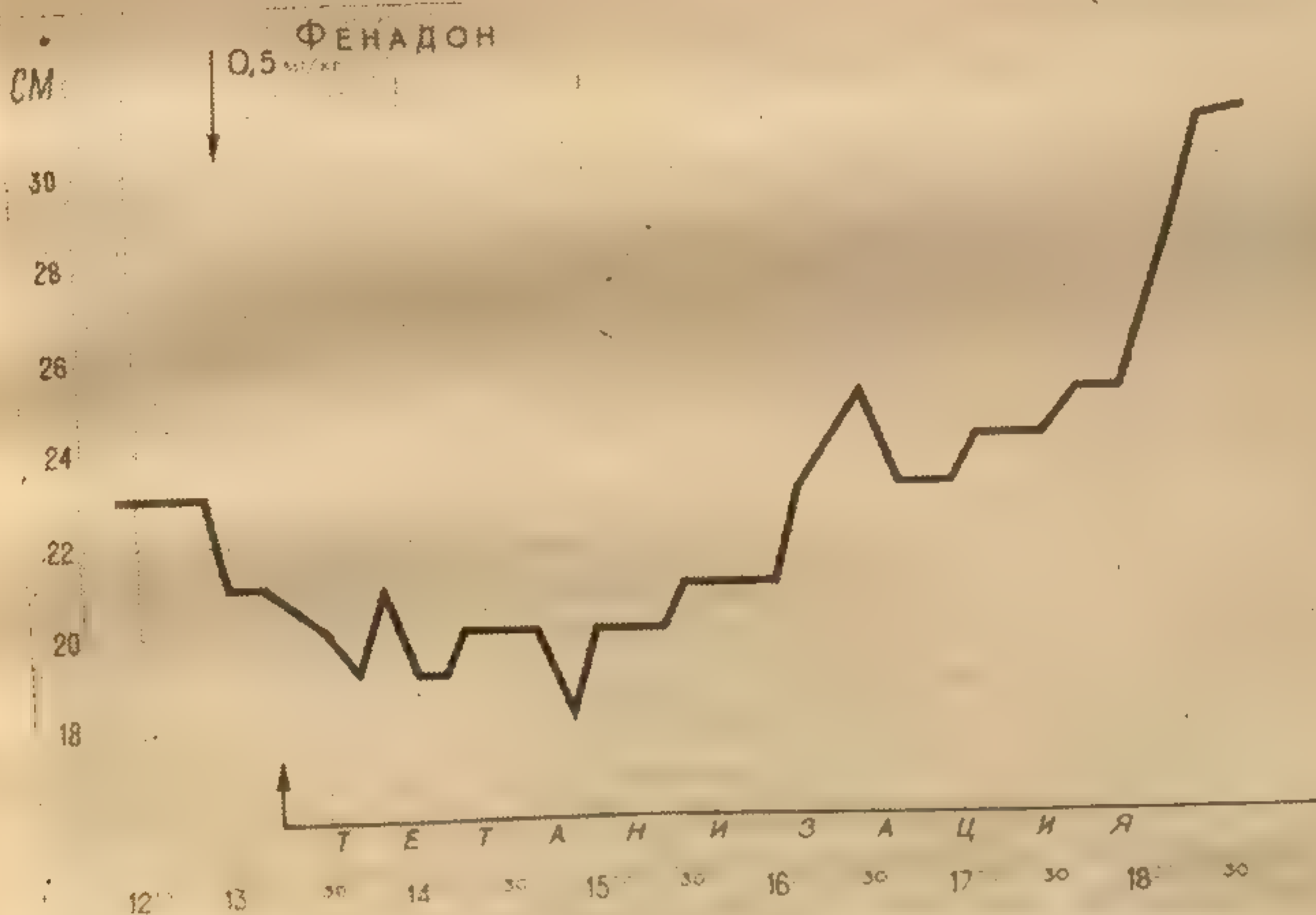


Рис. 4. Развитие истериозиса на фоне действия фенадона.

Эффект действия анальгетиков на фоне развившегося истериозиса. На фоне развившегося истериозиса все исследованные анальгетики вызывали резкое снижение возбудимости, примерно к исходному (до тетанизации) уровню. В 4 (из 21) опытах этот эффект был лишь мимолетным, после чего нарастание возбудимости продолжалось.

На рис. 5 представлен один опыт с морфином, который в дозе 2 мг/кг вызвал резкое повышение порога возбудимости (на 10 см). В течение 3 последующих часов, несмотря на продолжающуюся тетанизацию контралатерального пробного нерва, возбудимость пробного нерва колебалась около постоянного уровня. Подавление реакции истериозиса морфином не является следствием простого снижения порога возбудимости рефлекторной реакции под влиянием этого анальгетика. Хотя морфин и угнетает сгибательный рефлекс, но в указанных дозах изменения порога возбудимости невелики (2—3 см), что было уточнено контрольными опытами и видно также из рис. 3.

Действие кодеина проявлялось слабее. В дозе 5—10 мг/кг он уменьшал повышенную длительной тетанизацией возбудимость, но не столь резко, как морфин. Порог возбудимости самой рефлекторной реакции кодеин в ряде случаев даже повышал.

Очень отчетливо проявлялся эффект фенадона. В дозе 1 мг/кг он резко, сильно и длительно снижал повышенную в состоянии истериозиса возбудимость.

Каковы дальнейшие изменения возбудимости при непрекращающейся тетанизации после введения анальгетиков, удобнее всего было проследить в опытах с промедолом ввиду его непродолжительного действия. Как видно из рис. 6, промедол в дозе 1 мг/кг на фоне выраженного истериозиса резко снизил порог возбудимости (на 12 см), так что он достиг исходной величины. Около этих цифр возбудимость колебалась в течение 2 часов, после чего вновь развилось состояние истериозиса. Повторное введение промедола вторично снизило возбудимость.

Обсуждение результатов

Из сделанных опытов выявился факт значительно более быстрого и выраженного развития состояния повышенной возбудимости у животных с искусственно вызванным воспалением в брюшной полости и у беременных кошек. Причину этого можно видеть в том, что интероцептивная импульсация во время этих двух состояний создала определенные изменения в нервных центрах, которые проявились при последующем экстероцептивном раздражении. В опытах Айрапетьянца (1952), Андриайнен (1952) замечено, что если при длительном раздражении висцерального нерва развитие истериозиса затягивается, то дополнительное раздражение соматического нерва очень скоро выявляет это состояние.

Таким образом, замещение раздражения одного афферентного нерва другим во время развития истериозиса не нарушает, а даже

Рис. 5. Влияние

Рис. 6.

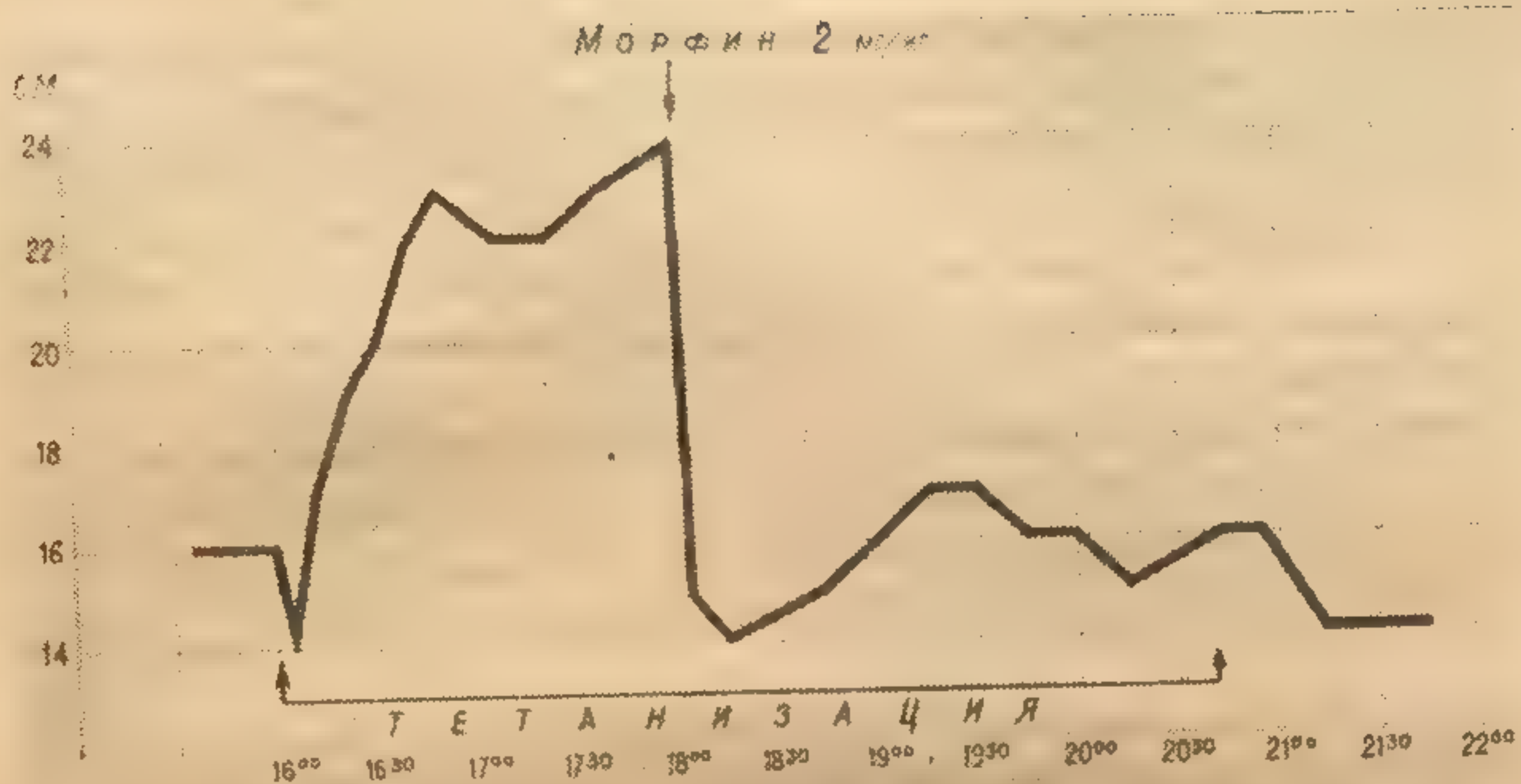


Рис. 5. Влияние морфина на возбудимость рефлекторного центра при истерии.

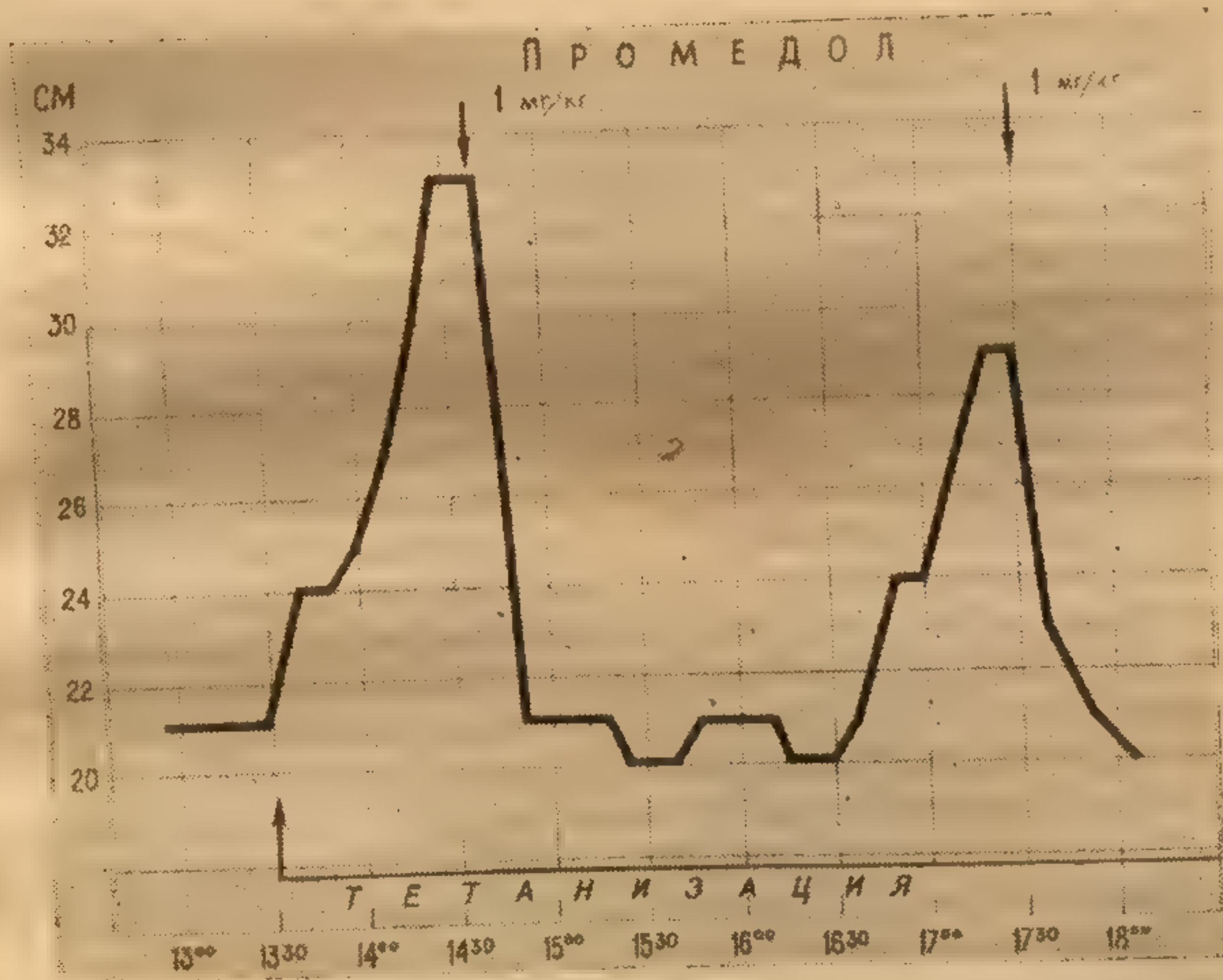


Рис. 6. Изменение возбудимости нервных центров под влиянием промедола, введенного на высоте истерии.

ускоряет его развитие (см. также Браун, 1947; Ветюков, 1949). Это свидетельствует о том, что во время истериозиса развивается не местное, локализованное в определенном сегменте, повышение возбудимости, а общее, генерализованное. На высоте истериозиса внешние раздражения вызывают общее возбуждение экспериментального объекта, напоминая отравление стрихнином. Поэтому имеются основания считать, что при истериозисе налицо изменение условий проведения нервного возбуждения в афферентной части рефлекторной дуги.

В отличие от стрихнинного отравления при истериозисе изменяется не только рецепция соматических афферентных систем, но также, и даже раньше и в большей степени, интероцепция (Андриайнен, 1952; Данилова и Склярчик, 1952; Фельбербаум, 1952).

Столкновение различных потоков афферентных импульсов, их широкая иррадиация, постоянно имеет место в целом организме, однако такого состояния повышенной возбудимости вследствие одновременно идущего процесса торможения в состоянии физиологической нормы никогда не развивается. Несомненно также, что компенсаторная роль высших отделов центральной нервной системы также маскирует возможные изменения возбудимости и координации (см. опыты Франкштейна, 1951). Отсюда при нарушении (выпадении) этих двух факторов создадутся благоприятные предпосылки для развития патологических сдвигов возбудимости.

Объяснить механизм развития и существо этой патологической реакции — истериозиса — трудно. Сам Введенский в качестве рабочих гипотез выдвинул несколько объяснений, первое из которых и отвергнутое им (выделение химического вещества, повышающего возбудимость) мало вероятно, так как восстановление возбудимости при прекращении тетанизации у теплокровных происходит медленно.

В качестве одного из объяснений Введенский высказал мысль о возможности существования двух родов нервных проводников, одни из которых имеют непосредственную связь с нервными клетками и служат для вызывания рефлекторных реакций — эксцитомоторные, а вторые — тонизирующие — такой прямой связи не имеют и действуют через фибриллярное вещество нейропилы (терминология Введенского), что создает возможность широкой иррадиации возбуждения в центральной нервной системе.

Приступая к изучению влияния аналгетиков на состояние истериозиса, теоретически можно было ожидать две возможности. Если превращение тормозящих влияний в возбуждающие действительно является следствием трансформации импульсов (ответственных за первоначальный тормозящий эффект) в афферентных путях по мере утомления (снижения лабильности) их, то морфин, еще больше снижая лабильность этих путей, должен способствовать превращению сильных и частых импульсов в более слабые и редкие, и тем

самым способствовать развитию состояния повышенной возбудимости. Однако это не подтвердилось.

Если учитывать указание Введенского о двух типах афферентных систем и признать субстратом широкой иррадиации нервного возбуждения желатинозную формацию спинного мозга (подробнее об этом см. на стр. 136 настоящего сборника), то можно было думать, что аналгетики, снижая лабильность вставочных короткоаксонных нейронов и их синапсов, ограничат тем самым иррадиацию возбуждения и будут препятствовать развитию истериозиса. Действительно, предварительное введение аналгетика на период его действия препятствует повышению возбудимости нервных центров при длительном афферентном раздражении.

Способность аналгетиков ограничивать иррадиацию возбуждения явствует из фактов снижения амплитуды полисинаптических реакций, проявления антистрихнинного эффекта и пр. Однако это не всеобщая закономерность. Известно, что висцеро-висцеральные реакции под влиянием аналгетиков даже облегчаются (см. стр. 217), хотя в этих случаях также имеет место широкая иррадиация нервного возбуждения. Таким образом, рассмотренный случай более сложен, чем кажется на первый взгляд, и свидетельствует о наличии высокой избирательности в действии фармакологических веществ на нервные структуры.

ВЫВОДЫ

1. Длительная тетанизация контралатерального малоберцового нерва создает значительное повышение возбудимости в рефлекторном центре флексора противоположной стороны («истериозис» — по Введенскому).

2. Предварительное введение морфина (2 мг/кг), кодеина (5—10 мг/кг), фенадона (0,5—1 мг/кг) и промедола (1—2 мг/кг) препятствует развитию состояния повышенной возбудимости.

3. На фоне развившегося истериозиса все аналгетики снижают возбудимость до исходных значений.

4. Описанные факты рассматриваются в плане нарушения аналгетиками широкой иррадиации нервного возбуждения главным образом за счет снижения лабильности ассоциативных нейронов желатинозной субстанции спинного мозга.

Effect of Analgesics on the Development of «Hysteriosis»

A. V. Valdman

In anesthetized cats a phenomenon of «hysteriosis» (Wedensky) was evoked: a 2 hours tetanization of peroneal nerve produced a sharp increase of excitability of flexion reflex centre of opposite side.

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ ПРИ ГИПОТЕРМИИ (обзор литературы)

А. И. Шаповалов

В последние годы в качестве нового метода общего обезболивания при некоторых хирургических операциях была предложена искусственная гипотермия. Поскольку в условиях клиники гипотермия всегда сочетается с применением разнообразных фармакологических препаратов, из которых наибольшее значение имеют вещества с наркотическим типом действия, ганглиолитические средства и мышечные релаксанты, определенный интерес представляет выяснение особенностей действия этих веществ при снижении температуры тела.

Этот вопрос имеет не только практический, но и теоретический интерес: еще Н. П. Кравков указывал, что «при низких температурах иногда проявляется такая сторона действия ядов, которая при обычных условиях опыта остается неуловимой».¹

Между тем экспериментальные исследования по изучению влияния температуры на действие фармакологических веществ выполнены в своей значительной части на холонокровных животных, изолированных органах или только с учетом температуры окружающей среды. Данные, полученные на теплокровных, в основном касаются влияния температуры на токсичность исследуемых препаратов. Однако главным показателем действия фармакологических веществ, влияющих на нервную систему, является их способность воздействовать на передачу возбуждения в различных звеньях рефлекторной дуги. Как показали многочисленные работы В. В. Закусова (1947, 1953) и его сотрудников, влияние веществ с наркотическим типом действия и аналептиков зависит от вызываемых ими изменений передачи импульсов в синаптических контактах центральной нервной системы. В настоящее время можно считать обще-

¹ Н. П. К р а в к о в. Основы фармакологии, М., 1928, стр. 61.

признанным, что механизм действия ганглиолитических и кураре-подобных препаратов также определяется их способностью нарушать передачу возбуждения в синаптических образованиях вегетативных ганглиев и в местах контактов окончаний двигательных нервов с волокнами поперечнополосатой мускулатуры.

Поэтому при изучении влияния гипотермии на действие лекарственных веществ необходимо учитывать влияние гипотермии на деятельность различных нервных образований. Согласно имеющимся в литературе данным, чувствительность разных отделов нервной системы к охлаждению неодинакова.

По мере снижения температуры тела в первую очередь угнетается деятельность коры больших полушарий головного мозга (Карпович, 1950; Майстрах, 1955; Гийа, 1955; Жювенель, 1945). У человека под влиянием гипотермии происходит затемнение и потеря сознания, амнезия (Вирту, 1955; Фэй и Смит, 1941). Электрическая активность головного мозга снижается (Генширт, 1953; Кэллаган, Макмиллан, Скотт, Бигелоу, 1954 и др.). Однако заметные изменения электроэнцефалограммы наступают обычно только при снижении температуры ниже $33-31^{\circ}$, и для полного исчезновения электрической активности коры даже у таких высокоорганизованных животных, как обезьяна, необходимо понизить температуру тела до $22-20^{\circ}$ (Тен Кате, Хорстен и Купман, 1949; Скотт, 1955; Казулло и др., 1954).

Еще более выносливы по отношению к охлаждению бульбарные центры (Старков, 1956). Остановка дыхания и сердечной деятельности у большинства теплокровных животных, не впадающих в зимнюю спячку, происходит при температуре тела ниже $18-16^{\circ}$.

Угнетающее действие снижения температуры на передачу возбуждения в спинном мозгу проявляется менее отчетливо. Данные литературы о влиянии снижения температуры тела на рефлекторную деятельность спинного мозга противоречивы. Скрытый период рефлекторной реакции с понижением температуры удлиняется (Беритов, 1948; Шаповалов, 1957). Охлаждение всего организма или только местное охлаждение спинного мозга кошки сопровождается уменьшением интероцептивных рефлексов на раздражение механорецепторов желудка и мочевого пузыря (Попова, 1952). Купер и Эдриан (1924) показали, что спинальный препарат кошки обычно дает сильный рефлекторный ответ и при охлаждении до 28° . Однако максимальная частота импульсов, воспроизводимая спинным мозгом в ответ на раздражение чувствительного нерва, с охлаждением падает. Уменьшается также тенденция к повторным разрядам на один афферентный стимул. В то же время имеются указания, что в период охлаждения рефлекторная деятельность спинного мозга может повышаться (Баррон и Мэтьюз, 1938; Грундфест, 1941; Тоенис, 1939; Койцуми, Малкольм, Брукс, 1954). В дальнейшем было установлено, что наблюдаемая при гипотермии повышенная активность спинного мозга не обусловлена повышением возбудимости элементов спинного мозга, так как одновременно наблюдается

замедление синаптической передачи, увеличение латентного периода, повышение порогов раздражения. Моносинаптические рефлексy увеличиваются больше, чем полисинаптические (Брукс, Койцуми и Малкольм, 1955; Брукс и Койцуми, 1956). Можно предположить, что наблюдаемое иногда увеличение рефлекторного ответа спинного мозга в условиях охлаждения объясняется не облегчением синаптической передачи, а результатом улучшения синхронизации возбуждения. На такую возможность указывают Пинелли и Бухталь (1953), которые показали, что в случае холодового блока синхронные волны нервных импульсов могут проводиться легче, чем асинхронные. Хант (1955), изучая на декапитированных кошках моносинаптические спинальные рефлексy, нашел, что в условиях нормальной температуры тела (38°) индивидуальные мотонейроны значительно различаются в своем ответе на раздражение, так как у каждого имеется свой активирующий индекс пресинаптического возбуждения. Снижение температуры тела до 32° увеличивает амплитуду общего моносинаптического рефлекторного ответа. Это происходит потому, что при охлаждении отдельные мотонейроны имеют тенденцию достигать сходной чувствительности к пресинаптической активации.

Таким образом, в центральной нервной системе в связи со сложностью ее строения ухудшение функционального состояния не всегда сопровождается уменьшением рефлекторных ответов, а может сопровождаться их увеличением из-за синхронизации иррадиации возбуждения вследствие уравнивания лабильности. На такую возможность указывает Ухтомский (1951).

Сравнительно мало изменяется при снижении температуры передача возбуждения в вегетативных ганглиях. По данным Дуглас и Ричи (1956), полученным на изолированном верхнем шейном симпатическом ганглии кролика, снижение температуры до $26-20^{\circ}$ не сопровождается заметными нарушениями передачи возбуждения при редких ритмах раздражения. Аналогичные данные получены в опытах Костиаль и Вук (1956) также на изолированном симпатическом узле.

В опытах на верхнем шейном ганглии кошки с сохранением нормального кровообращения было показано, что охлаждение животного до $25-24^{\circ}$ не вызывает заметных нарушений передачи возбуждения при оптимальной частоте импульсации, хотя способность ганглия воспроизводить высокие частоты раздражения ухудшается. Отмеченные изменения сочетаются с увеличением скрытого периода ганглионарных токов действия (Шаповалов, 1957).

Наконец, изучение влияния температуры на нервно-мышечную передачу показало, что охлаждение сопровождается уменьшением частоты электрических осцилляций в мышце теплокровных животных и человека (Купер и Эдриан, 1924; Фаренкамп, 1915; Форбс и Рэплей, 1916). Однако даже при охлаждении животных (кошки) до $23-22^{\circ}$ высота мышечных сокращений и величина биотоков существенно не изменялись, хотя уменьшалась способность мионев-

рального соединения воспроизводить высокие ритмы раздражения (стр. 207).

Изменения синаптической передачи при гипотермии могут обуславливаться многими факторами. Сюда следует отнести влияние температуры на химическое звено передачи нервных импульсов, изменения проницаемости и поляризации клеточных мембран, ионного состава, обмена веществ.

В литературе имеются указания, что синтез и деструкция ацетилхолина и чувствительность к нему холинореактивных структур зависят от температуры. Турпаев (1948, 1955) указывает, что чувствительность рецепторных структур миокарда лягушки и суслика по мере снижения температуры уменьшается. Болдырев (1937) в опытах на лягушках также отмечал снижение эффективности действия блуждающего нерва на сердце при охлаждении.

По наблюдениям Ананд (1952), раздражение блуждающего нерва вызывало более выраженный тормозной эффект на сердце лягушки в условиях высокой температуры, чем после охлаждения. При этом количество ацетилхолина в оттекающей от сердца жидкости уменьшалось при снижении температуры. Однако одинаковые концентрации ацетилхолина оказывали на перфузируемое сердце лягушки равноценный эффект во всем изучаемом диапазоне температур (от 15 до 35°). Поэтому из опытов Ананд следует, что охлаждение влияет не на чувствительность холинореактивных структур к ацетилхолину, а на его освобождение при раздражении нерва. Напротив, Гроссе-Брокгофф и Шедель (1943), Туранд, Шевило и Шардон (1938) нашли, что эффективность действия ацетилхолина на сердце собак по мере охлаждения увеличивается.

Браун (1954) изучал влияние температуры на выделение ацетилхолина в изолированном верхнем шейном ганглии кошки в ответ на раздражение преганглионарного ствола. Максимальная преганглионарная стимуляция с частотой 10 гц в течение 10 секунд при 20° вызывала освобождение 10—15 μ г ацетилхолина, а при 39° — 100—120 μ г. Интересно, что это десятикратное уменьшение количества выделяемого ацетилхолина заметно не влияло на ганглионарную передачу. Однако чувствительность клеток ганглия к инъецированному ацетилхолину при охлаждении существенно уменьшилась. По данным Костиал и Вук (1956), полученным на том же объекте, изменение температуры с 40 до 20° почти не отражается на освобождении ацетилхолина. Существенное уменьшение выделяемого в ответ на раздражение преганглионарного ствола медиатора наблюдалось лишь при охлаждении до 15—10°. По наблюдениям Паско (1956), деполяризующее действие ацетилхолина существенно не изменяется даже при снижении температуры изолированного симпатического ганглия крысы с 38 до 3°.

Таким образом, данные литературы о влиянии температуры на освобождение ацетилхолина и на чувствительность к нему различных холинореактивных систем противоречивы. Не исключена воз-

возможность влияния ацетилхолина. Согласно данным зон и Хэдда (1945) с повышением температуры (1939) и Кахан и Лэз (1945) Фельдберга (1945) как скорость синтеза По всей вероятности лазы при снижении депримирующего влияния. Учитывая это обстоятельство, видимо, литературы, передача возбуждений обмена ацетилхолина имеет значение вследствие уменьшения. В настоящее время что для поддержания необходим, кроме точно высокий уровень 1930; Лоренте де Но. Снижение температуры сопровождается сокращением волокон и нервов (и др.). Бухталь и гательная концевая нервная зависимость известна, что облагается с синаптической. По наблюдениям потенциала под влиянием характера, как при ксии и различных жить, что изменен деполаризация клеточных гипотермией (лабильности) в рещее в затруднен можно объяснить деполаризацию. В настоящее время от того, как перед бор, посредством ацетилхолина, или

возможность влияния охлаждения на процессы синтеза и гидролиза ацетилхолина.

Согласно данным Мэнн, Тенебаум и Квостел (1939), продукция ацетилхолина мозговой тканью происходит при комнатной температуре значительно медленнее, чем при температуре тела. Нахманзон и Хэдда (1945) показали, что активность холинацетилазы растет с повышением температуры. Аналогичные данные получены Глик (1939) и Кахан и Леви (1936) в отношении холинэстеразы. По мнению Фельдберга (1945), с повышением температуры увеличивается как скорость синтеза ацетилхолина, так и скорость его инактивации.

По всей вероятности, торможение холинэстеразы и холинацетилазы при снижении температуры есть проявление универсального депримирующего влияния охлаждения на действие всех ферментов. Учитывая это обстоятельство, а также противоречивость данных литературы, видимо, нельзя объяснить влияние температуры на передачу возбуждения в синапсах только с точки зрения изменений обмена ацетилхолина. Вероятнее всего, наиболее существенное значение имеет изменение функционального состояния нервной системы вследствие уменьшения метаболизма при охлаждении.

В настоящее время накопилось много данных, говорящих о том, что для поддержания потенциала покоя на определенном уровне необходим, кроме соответствующих ионных соотношений, достаточно высокий уровень обмена веществ (Фурусова, 1929; Жерард, 1930; Лоренте де Но, 1947; Ходкин, 1951).

Снижение температуры и связанное с ним замедление метаболизма сопровождается уменьшением потенциала покоя мышечных волокон и нервов (Линг и Вудбэри, 1949; Лоренте де Но, 1947 и др.). Бухталь и Линдгард (1936) показали, что в системе: двигательная концевая пластинка — мышечное волокно, температурная зависимость потенциала покоя выражена особенно сильно. Известно, что область двигательной концевой пластинки отождествляется с синаптическим прибором.

По наблюдениям Лоренте де Но (1947), уменьшение мембранного потенциала под влиянием падения температуры имеет такой же характер, как при действии метаболитических ингибиторов, гипоксии и различных деполяризующих агентов. Можно предположить, что изменение обмена веществ и связанная с ним частичная деполяризация клеточных мембран играет важную роль в вызванных гипотермией нарушениях передачи возбуждения. Наблюдаемое при гипотермии уменьшение функциональной подвижности (лабильности) в различных звеньях рефлекторной дуги, выражающееся в затруднении проведения импульсов высокой частоты, также можно объяснить с точки зрения влияния охлаждения на процессы деполяризации и реполяризации.

В настоящее время является общепринятым, что независимо от того, как передается нервный импульс, через синаптический прибор, посредством выделения пресинаптическими окончаниями ацетилхолина, или электротонически, процесс передачи возбужде-

ния сопровождается локальной деполяризацией постсинаптической мембраны, дающей при достижении критического уровня начало распространяющейся волне возбуждения. Вслед за деполяризацией следует восстановительный период — период реполяризации. Поскольку параметр лабильности характеризуется количеством нервных импульсов, воспроизводимым данным физиологическим субстратом в единицу времени (в 1 секунду), очевидно, что временная характеристика процессов де- и реполяризации имеет здесь первостепенное значение.

В литературе имеется много данных, показывающих, что снижение температуры оказывает влияние не только на величину мембранного потенциала, но также, и в еще большей степени, изменяет скорость деполяризации и реполяризации.

Линг и Жерард (1949) в опытах на мышце лягушки установили, что время деполяризации зависит от температуры, увеличиваясь с охлаждением на 10° почти в 3 раза. Согласно наблюдениям Настук и Ходкина (1950), время деполяризации мышечного волокна лягушки является функцией температуры. При низкой температуре сильно замедлена не только деполяризация, но и реполяризация (Вудбэри, Хейт и Христоферсен, 1951).

Эти факты могут объяснить преимущественное влияние охлаждения на лабильность нервной системы.

В литературе имеется мало экспериментальных данных, полученных на теплокровных животных, касающихся влияния температуры тела на эффективность действия фармакологических веществ на передачу возбуждения в нервной системе.

Бойд и Мартин (1956) нашли на изолированной мышце кошки усиление влияния курарина на потенциал двигательной концевой пластинки при охлаждении.

По данным Холмс, Иэнден и Тейлор (1951), полученным на изолированном френико-диафрагмальном препарате крысы, снижение температуры до 26° уменьшает блокирующий эффект курарина на нервно-мышечную передачу. С охлаждением питательного раствора ниже 26° действие кураре усиливается, суммируясь с угнетением нервно-мышечной передачи, вызванным понижением температуры. Анализируя результаты своих наблюдений, Холмс и соавторы пришли к заключению, что влияние температуры на действие тубокурарин-хлорида зависит главным образом от изменения процессов диффузии препарата. Поэтому они предположили, что в целом организме, в отличие от опытов на изолированных органах, зависимость блокирующего эффекта кураре от температуры может быть совершенно иной.

Иэнден (1955), Иэнден, Камийо и Тейлор (1951) в опытах на том же объекте показали, что охлаждение усиливает и удлиняет первую фазу блока, вызванного декаметонием, характеризующуюся деполяризацией двигательной концевой пластинки, и ослабляет вторую фазу блока, объясняющуюся конкуренцией с ацетилхолином. Черчилл-Давидсон и Ричардсон (1952) в опытах на людях-

добровольцах изучали
декаметония блокирующего
что охлажденная концевая
рата была значительно
чем контрольная.
Таден и Мозетти (1951)
ние животных не от
глиоблокирующего пр
бывают лишь полови
мого эффекта. Гетзи
снижения температур
действия гексаметони
третьего века в стве
стимулами частотой
тельность действия ге
слаблять сокращения
ичин и Гано (1956) о
мид снижал кровяно
в 2 раза сильнее, чем
Сходные результа
влияния температур
веществ с наркотичес
Дер Маде (1916), изу
кий эффект эфира и
не получили четких д
действие эфира. Оп
гомолатерального ф
происходит у охлаж
циях хлороформа в
турой. Гублер (1955)
ратов возрастает п
либо экспериментал
Аллен и Сэффорд
ческого эффекта эф
Наши наблюде
лов, 1957), п
действие м
личивают
дачи им
ганглии
чества пр
данные о
дачу возбу
дении на 10
Как видно
передачу возбу
туры на 10—11
некоторых препара

добровольцах изучали влияние охлаждения мышц на способность декаметония блокировать нервно-мышечную передачу. Выяснилось, что охлажденная конечность после внутривенной инъекции препарата была значительно более глубоко и длительно парализована, чем контрольная.

Таден и Мозетти (1955) в опытах на собаках нашли, что охлаждение животных не отражается существенно на эффективности ганглиоблокирующего препарата арфонада, но и при гипотермии требуются лишь половинные дозы препарата для достижения необходимого эффекта. Гетзи и Цаймис (1955) изучали на кошках влияние снижения температуры тела на активность и продолжительность действия гексаметония. Показателем служили сокращения мышц третьего века в ответ на раздражение преганглионарного ствола стимулами частотой 20 гц. В результате охлаждения продолжительность действия гексаметония возрастала. Его способность расслаблять сокращения мышцы увеличивалась. Вилимовский, Дьячичин и Гано (1956) обнаружили в опытах на кроликах, что пендиомид снижал кровяное давление при температуре тела $27-24^{\circ}$ в 2 раза сильнее, чем при нормальной температуре.

Сходные результаты получены в экспериментах по изучению влияния температуры тела теплокровных животных на действие веществ с наркотическим типом действия. Шторм Ван Левен и Ван Дер Маде (1916), изучая на декапитированных кошках наркотический эффект эфира и хлороформа при различных температурах тела, не получили четких данных о влиянии охлаждения на наркотическое действие эфира. Опыты с хлороформом показали, что угнетение гомолатерального флексорного рефлекса в ответ на раздражение происходит у охлажденных животных при более низких концентрациях хлороформа в крови, чем у животных с нормальной температурой. Гублер (1955) отмечает, что наркотический эффект барбитуратов возрастает при гипотермии, однако он не приводит каких-либо экспериментальных данных в пользу этого утверждения. Аллен и Сэффорд (1947) описали выраженное увеличение наркотического эффекта эфира при охлаждении белых мышей.

Наши наблюдения, полученные в опытах на кошках (Шаповалов, 1957), показывают, что по мере охлаждения депримирующее действие мышечных релаксантов, ганглиолитиков и наркотиков увеличивается. Для полного блока или частичного затруднения передачи импульсов в нервно-мышечном соединении, в симпатическом ганглии и в центрах спинного мозга требуются меньшие количества препарата, чем при нормальной температуре. Суммарные данные о влиянии некоторых фармакологических веществ на передачу возбуждения в разных звеньях рефлекторной дуги при охлаждении на $10-11^{\circ}$ (с $37-36$ до $26-25^{\circ}$) представлены в таблице.

Как видно из этой таблицы, действие веществ, нарушающих передачу возбуждения с нейрона на нейрон, при снижении температуры на $10-11^{\circ}$ усиливается не более чем в $1\frac{1}{2}-2$ раза. Действие некоторых препаратов, блокирующих передачу возбуждения с нерва

**Влияние температуры на действие фармакологических веществ,
блокирующих синаптическую передачу**

Название препарата	Уменьшение дозы вещества, необходимой для полного прекращения передачи возбуждения в разных отделах нервной системы при охлаждении на 10°				Примечание
	в спинном мозгу	в верхнем шейном ганглии	с нерва на поперечно- полосатую мускулатуру	с нерва на гладкую мышцу (ми- гательная перепонка)	
Уретан	0,75				Дозы, вызы- вающие блок при 37—36°, приняты за единицу
Гексенал	0,7—0,8				
Барбитал	0,7—0,8				
Спартеин		0,5—0,75			
ТЭА		0,5—0,8			
Гексоний		0,5—0,8			
Тубокура- рин			0,8		
Диплацин			0,5		
Декамето- ний			0,35—0,4		
Дитилин			0,25—0,2		
Аминазин				0,1—0,15	

на поперечнополосатую мускулатуру (декаметоний и дитилин) и на гладкую мышцу (аминазин), увеличивается более значительно. Эти различия могут объясняться особенностями механизма действия этих препаратов. Декаметоний и дитилин вызывают нервно-мышечный блок путем длительной деполяризации двигательной концевой пластинки. Выше уже отмечалось, что при гипотермии создаются условия, способствующие деполяризации мембран и увеличивающие продолжительность процессов деполяризации. Не исключена возможность, что определенную роль играют особенности синаптических образований, находящихся в разных отделах нервной системы. В настоящее время обязательное участие химического медиатора возбуждения признано большинством исследователей только для нервно-мышечных синаптических контактов. Разная роль химического компонента передачи импульсов в различных синапсах может явиться причиной их неодинаковой чувствительности к фармакологическим веществам в условиях снижения температуры.

В качестве важного преимущества гипотермии как способа общего обезболивания некоторые хирурги (Бигелоу, 1950; Шамов и Бородин, 1955; Попов, Дьяченко, Шанин, 1955) рассматривают то обстоятельство, что общее охлаждение вызывает глубокое торможение деятельности центральной нервной системы и вегетативных ганглиев, вследствие чего для получения хирургического наркоза требуются меньшие дозы наркотических веществ.

Однако не себе к «холод» тив такого вэ тальные данн ных отделах (25—24), сери ние и генера системы падае ные ритмы раз мирующий эфо подобных прег при охлаждени до 33—31°, ко мало отражает факты согласу Даже наркоз в ческими препа на раздражени ковыми реакци приходится пр (Воликов и Ф) Вместе с те в первую очере даже без нарко сознания (Вир в процессе ох нижележащих Как показы (1954), восход ретикулярной туре и сдвига олигосинапти коры больши сами, приходо стему, угнете ковой активн что генерали дражением, шается и ис корковый от ратуры изме Данные о ческого дейс по его спосо согласуются показано, чт веществам и ам мации (Берар

Однако нельзя согласиться, что охлаждение приводит само по себе к «холодовому наркозу» (Бигелоу, 1950; Майстрах, 1955). Против такого взгляда свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные, показывающие, что передача возбуждения в разных отделах нервной системы, даже при глубокой гипотермии ($25-24^{\circ}$), серьезно не нарушается, а иногда происходит увеличение и генерализация рефлекторных реакций. Лабильность нервной системы падает. Однако способность отвечать на редкие, оптимальные ритмы раздражения сохраняется достаточно хорошо. Депримирующий эффект наркотических, ганглиоблокирующих и курареподобных препаратов с конкурентным типом действия возрастает при охлаждении на $10-11^{\circ}$ не более чем в $1\frac{1}{2}-2$ раза. Охлаждение до $33-31^{\circ}$, которое чаще всего применяется в клинике, вообще мало отражается на эффективности действия этих веществ. Эти факты согласуются и с результатами клинических наблюдений. Даже наркоз в сочетании с общим охлаждением и ганглиоплегическими препаратами не всегда предупреждает реакцию больного на раздражение шокогенных зон. Поэтому в клинике в борьбе с шокowymi реакциями, кроме общего обезболивания и гипотермии, приходится применять местное выключение рефлексогенных зон (Воликов и Филин, 1956).

Вместе с тем несомненно, что снижение температуры приводит в первую очередь к угнетению корковой деятельности. У человека, даже без наркоза, охлаждение до $34-30^{\circ}$ неизбежно ведет к потере сознания (Вирту, 1955). Однако угнетение корковой деятельности в процессе охлаждения не сочетается с торможением активности нижележащих центров и отделов нервной системы.

Как показывают интересные эксперименты Коелла и Бэллин (1954), восходящая мультисинаптическая «активирующая система» ретикулярной формации очень чувствительна к низкой температуре и сдвигам обмена, в то время как эти факторы едва влияют на олигосинаптические пути. Вследствие того, что рабочий тонус коры больших полушарий головного мозга поддерживается импульсами, приходящими к коре через восходящую ретикулярную систему, угнетение этой системы сопровождается торможением корковой активности. Коелла и Бэллин в опытах на кошках показали, что генерализованное возбуждение коры, вызванное болевым раздражением, с понижением температуры тела постепенно уменьшается и исчезает, когда температура падает до $34-30^{\circ}$. Однако корковый ответ по олигосинаптическому пути с понижением температуры изменяется мало и даже может увеличиваться.

Данные о значительном увеличении при гипотермии адренолитического действия аминазина (Шаповалов, 1957), определяемого по его способности расслаблять мигательную перепонку, также согласуются с результатами опытов Коелла и Бэллин, так как показано, что особую чувствительность к адренолитическим веществам и аминазину проявляют именно клетки ретикулярной формации (Берард и Турнер, 1956). Можно предположить, что адрено-

литическое действие аминазина при гипотермии является ведущим.

Учитывая недостаточность данных о «глубоком охранительном торможении» при гипотермии и «холодовом наркозе» и сравнительно небольшое усиление эффективности блокирующего действия препаратов, применяемых при гипотермии, а с другой стороны, опасные осложнения, могущие возникнуть при понижении температуры тела, представляется более перспективным развитие новых методов обезболивания за счет изыскания новых более эффективных препаратов или комбинируя вещества с разными особенностями действия. Как известно, основоположники применения в клинике гипотермии и гибернации Лабори и Гюгенар (1956) пришли к выводу, что основное значение здесь принадлежит фармакологической блокаде, а не охлаждению. Отмечаемое различными авторами (Фурман, 1946; Камерон, 1939 и др.) увеличение продолжительности действия фармакологических веществ также является неблагоприятным моментом, так как мешает управлять нужной глубиной наркоза.

Общее охлаждение, особенно в таких пределах, как оно применяется в клинике (до 35—32°), практически не отражается на эффективности большинства препаратов.

The Effect of Drugs on Synaptic Transmission During Hypothermia (Review)

A. I. Shapovalov

In the review data are presented on the effect of lowered body temperature on synaptic and junctional transmission and the action of neurotropic drugs (narcotics, ganglionic and curare-like substances.)

ВЛИЯ
НЕРВНО-М

Ввиду пр
с наркотическ
гими препара
выяснение осо
ловиях общег
следован еще
ствие различн
кровных жив
В настоящ
тела на дейст
дачу. Известн
нение при ра
зуются в кли

Опыты ст
ферический о
моугольных
ностью 0,1—
ного раздраж
30 секунд. С
постоянной.
щались зазем
жения физиче
электрически
электродов.
При меха
нялась чере
закопчен

ВЛИЯНИЕ КУРАРЕПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ ПРИ ГИПОТЕРМИИ

А. И. Шаповалов

Ввиду применения искусственной гипотермии в сочетании с наркотическими, ганглиоблокирующими, курареподобными и другими препаратами в хирургической клинике представляет интерес выяснение особенностей действия фармакологических веществ в условиях общего охлаждения организма. Между тем этот вопрос исследован еще недостаточно. Изучение влияния температуры на действие различных веществ проводилось главным образом на холодно-кровных животных и изолированных органах.

В настоящей работе изучалось влияние понижения температуры тела на действие веществ, блокирующих нервно-мышечную передачу. Известно, что мышечные релаксанты нашли широкое применение при различных хирургических вмешательствах и используются в клинике при гипотермии (Куприянов и др., 1956).

Методика

Опыты ставились на кошках под уретановым наркозом. Периферический отрезок седалищного нерва раздражался сериями прямоугольных стимулов от электронного стимулятора продолжительностью 0,1—0,5 мсек с частотой от 0,5 до 200 гц. Длительность каждого раздражения 7—8 секунд, промежуток между раздражениями 30 секунд. Сила раздражения в течение каждого опыта оставалась постоянной. Между раздражающими электродами и мышцей помещалась заземленная серебряная пластинка, служащая для уничтожения физических артефактов, возможных при раздражении нерва электрическим током. Заземлялся также один из раздражающих электродов.

При механографической регистрации икроножная мышца соединялась через блок с рычажком, записывавшим ее сокращения на закопченной ленте кимографа. Показателем являлись амплитуды

мышечного сокращения и крутизна падения тетануса, соответствующая развитию в мышце пессимального состояния. При осциллографической регистрации токи действия икроножной мышцы подавались с помощью отводящих игольчатых серебряных электродов на вход одноканального балансного усилителя переменного тока, имеющего линейную частотную характеристику в пределах 0,5—2000 гц. Биотоки регистрировались шлейфом (№ 4) осциллографа МПО2 и фотографировались на киноплёнке. Основным показателем возбуждения была взята высоковольтная часть потенциалов действия. С наступлением пессимальной реакции при высоких ритмах раздражения происходило уменьшение амплитуды биотоков, вплоть до их полного исчезновения. В ряде опытов наблюдалась отчетливая трансформация ритма.

Предварительно было изучено влияние общего охлаждения на нервно-мышечную передачу без введения курареподобных препаратов. Охлаждение достигалось путем помещения животного в полую металлическую ванночку, между стенками которой наливалась вода температуры 3—4°. В некоторых случаях для ускорения охлаждения животное обкладывалось кусочками льда. Измерение ректальной температуры производилось ртутным термометром. Температура тела снижалась на 1° каждые 15—17 минут. При достижении нужной степени гипотермии холодная вода в ванночке заменялась водой температуры 25—28°. В таких условиях температура тела длительное время оставалась постоянной. Согревание производилось путем заполнения ванночки водой температуры 45°.

Результаты исследований

По мере снижения температуры тела животного наблюдалось падение лабильности нервно-мышечного аппарата, выражающееся на механограммах в сдвиге пессимума в сторону меньших частот. Зубчатый тетанус переходил в гладкий тетанус. Особенно заметными эти изменения становились при снижении температуры тела ниже 30—29°. Однако амплитуда мышечных сокращений существенно не менялась даже при охлаждении до 23°. Согревание полностью восстанавливало вызванные гипотермией изменения (рис. 1, а).

При осциллографическом способе регистрации по мере наступления гипотермии наблюдалось увеличение продолжительности токов действия. При этом часто отмечалось небольшое увеличение амплитуды биотоков при редких ритмах раздражения, значительное падение амплитуды и полное исчезновение токов при высоких ритмах раздражения (рис. 1, б). Все эти изменения были обратимы и восстанавливались при отогревании.

При изучении влияния гипотермии на действие курареподобных препаратов были использованы тубокурарин-хлорид, диплацин, декаметоний и дитилин. Согласно классификации, предложенной Патон и Пэри (1953), тубокурарин и диплацин по механизму своего блокирующего действия можно отнести к веществам, конкурирую-

Рис. 1. Влияние температуры на механографическую регистрацию стимуляционного отклика сгибателя бедра лягушки при 44° и после охлаждения.

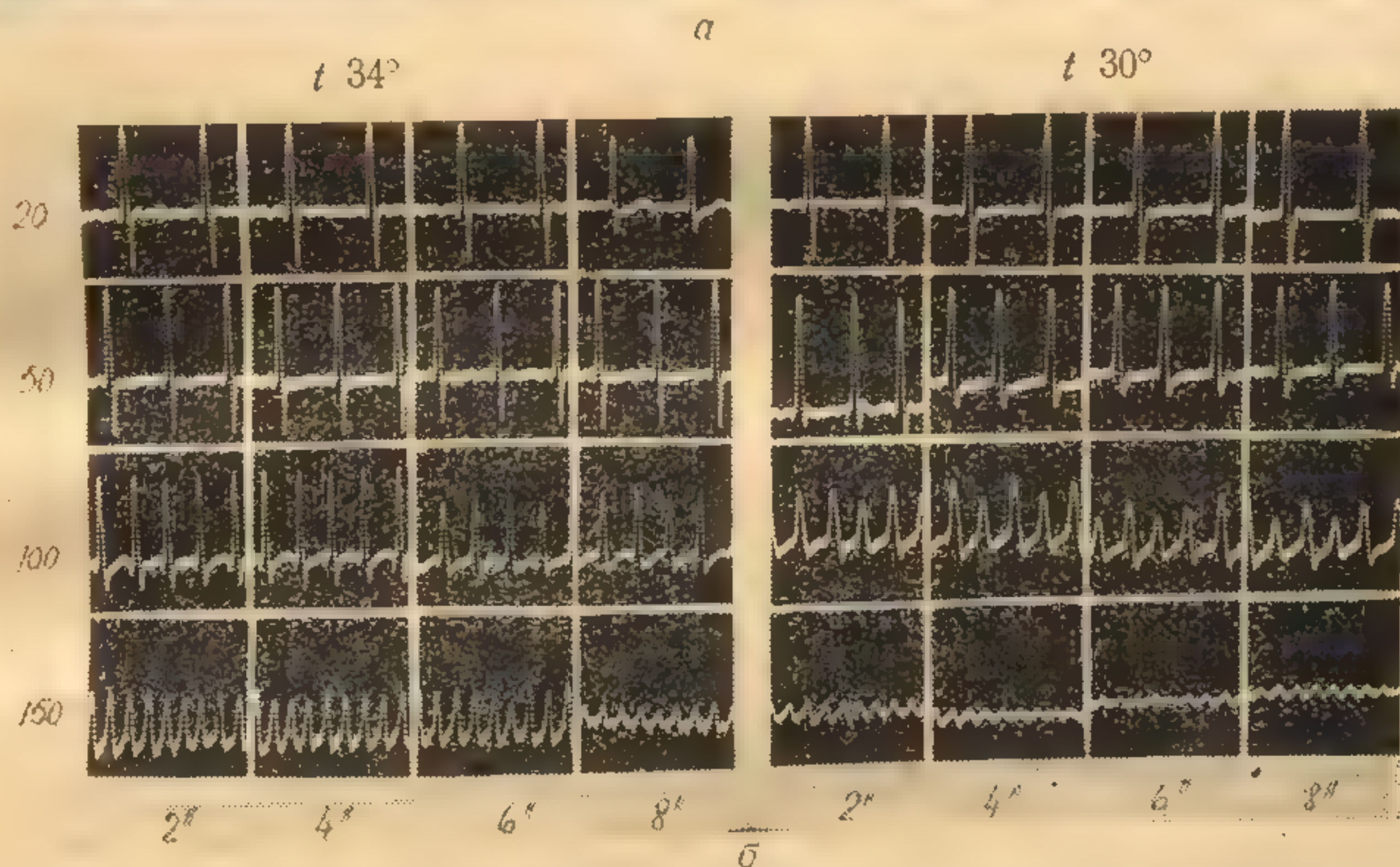
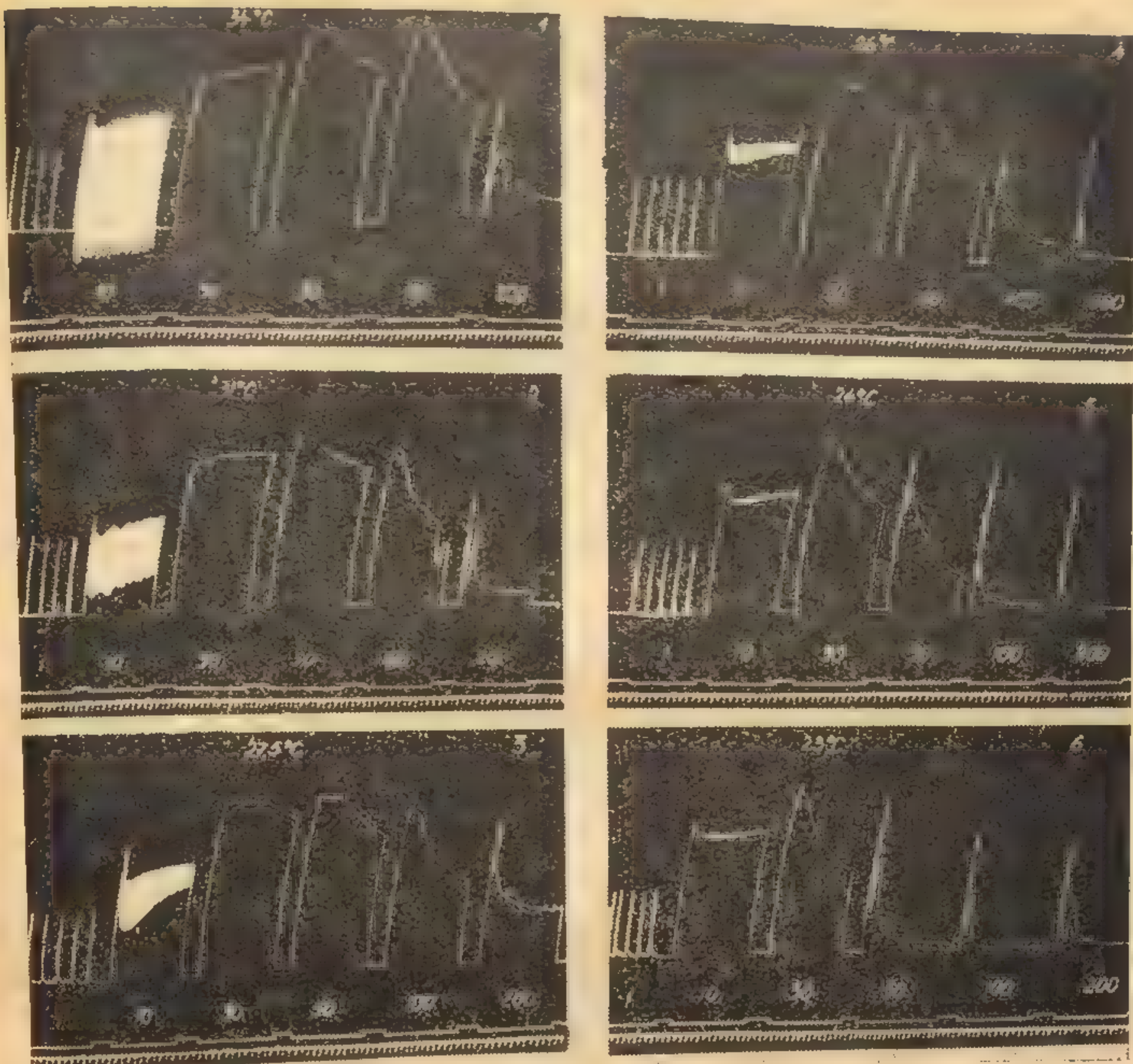


Рис. 1. Влияние температуры тела на нервно-мышечную передачу.
 ■ — механографическая регистрация. Сверху вниз: механограмма сокращений икроножной мышцы, отметка раздражения, отметка времени. Цифрами указана частота раздражения периферического отрезка седалищного нерва ■ герцах. б — токи действия икроножной мышцы при 34° и после охлаждения до температуры 30°. Слева обозначены частоты раздражения в герцах.

щим с ацетилхолином; декаметоний и дитилин — к деполяризующим двигательную концевую пластинку. Все исследуемые вещества вводились внутривенно, причем принимались специальные предосторожности для поддержания температуры тела животного на $t\ 30^\circ$ $t\ 37^\circ$

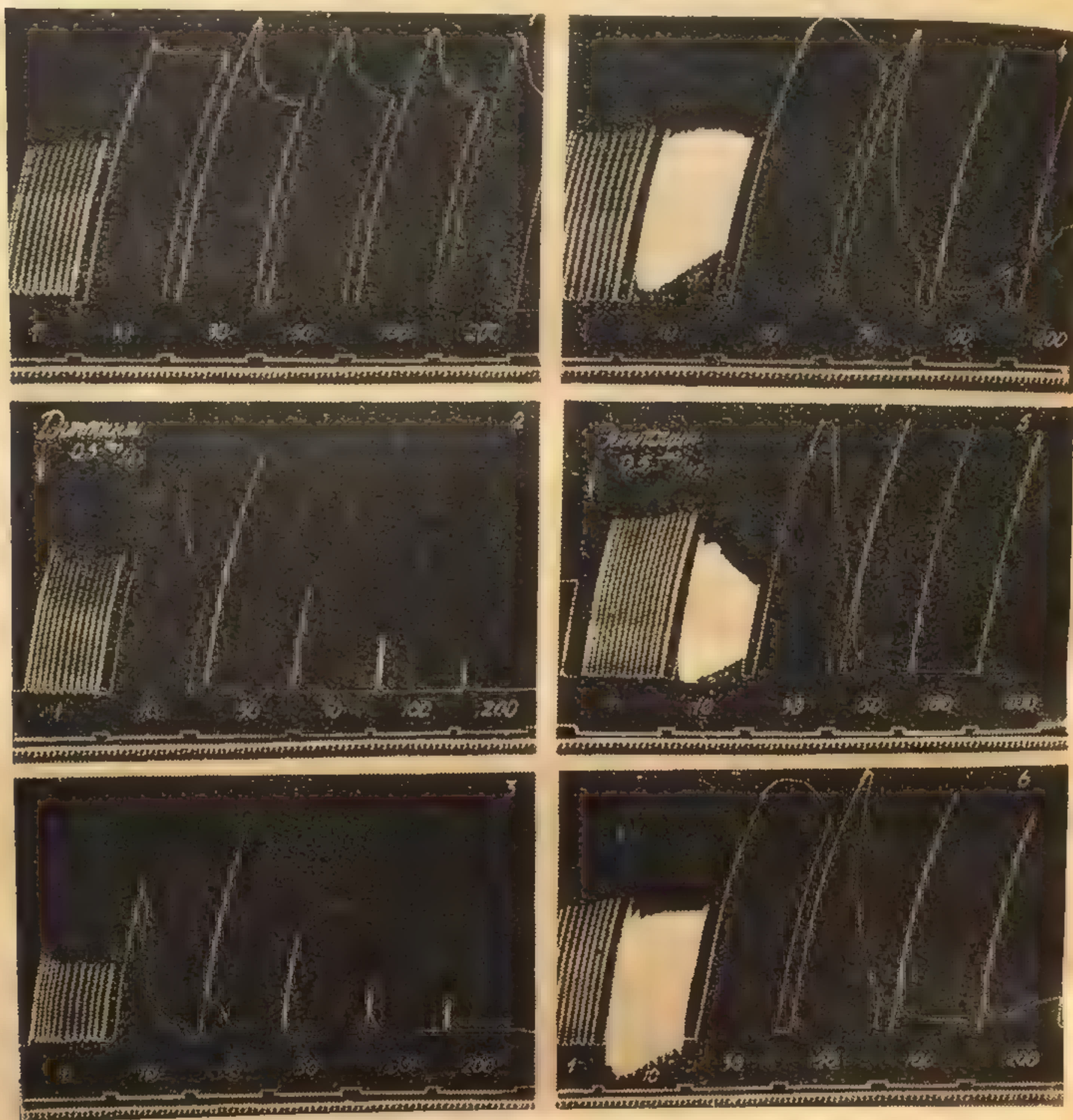


Рис. 2. Влияние температуры тела на действие диплацина.

Механограммы сокращений икроножной мышцы до введения диплацина (1 и 4), через 8 минут после введения (2 и 5), через 25 минут после введения диплацина (3 и 6). Цифрами указаны частоты раздражения ■ герцах.

постоянном уровне с момента введения препарата до восстановления нервно-мышечной передачи. В части опытов вещества вводились только при одной и той же температуре тела, ■ другой — животное после полного восстановления охлаждалось или отогревалось и вещества вводились повторно.

Все исследуемые вещества затрудняли передачу возбуждения с нерва на мышцу в первую очередь при высоких частотах раздра-

Рис. 3. Влияние
Механограммы сокращений икроножной
пут (3 и 6) после введения диплацина
еще в 1886 г. на нерв
нейшем подтверждено
лабильности отмечалось
паратов. Увеличение
возбуждения с нерва
8°

жения (50—200 гц). Это выражалось в сдвиге пессимума в сторону меньших частот и уменьшении амплитуды тетанических сокращений раньше, чем изменялся ответ на одиночные раздражения. Как известно, подобное действие кураре было показано Введенским

$t\ 31^{\circ}$

$t\ 37^{\circ}$

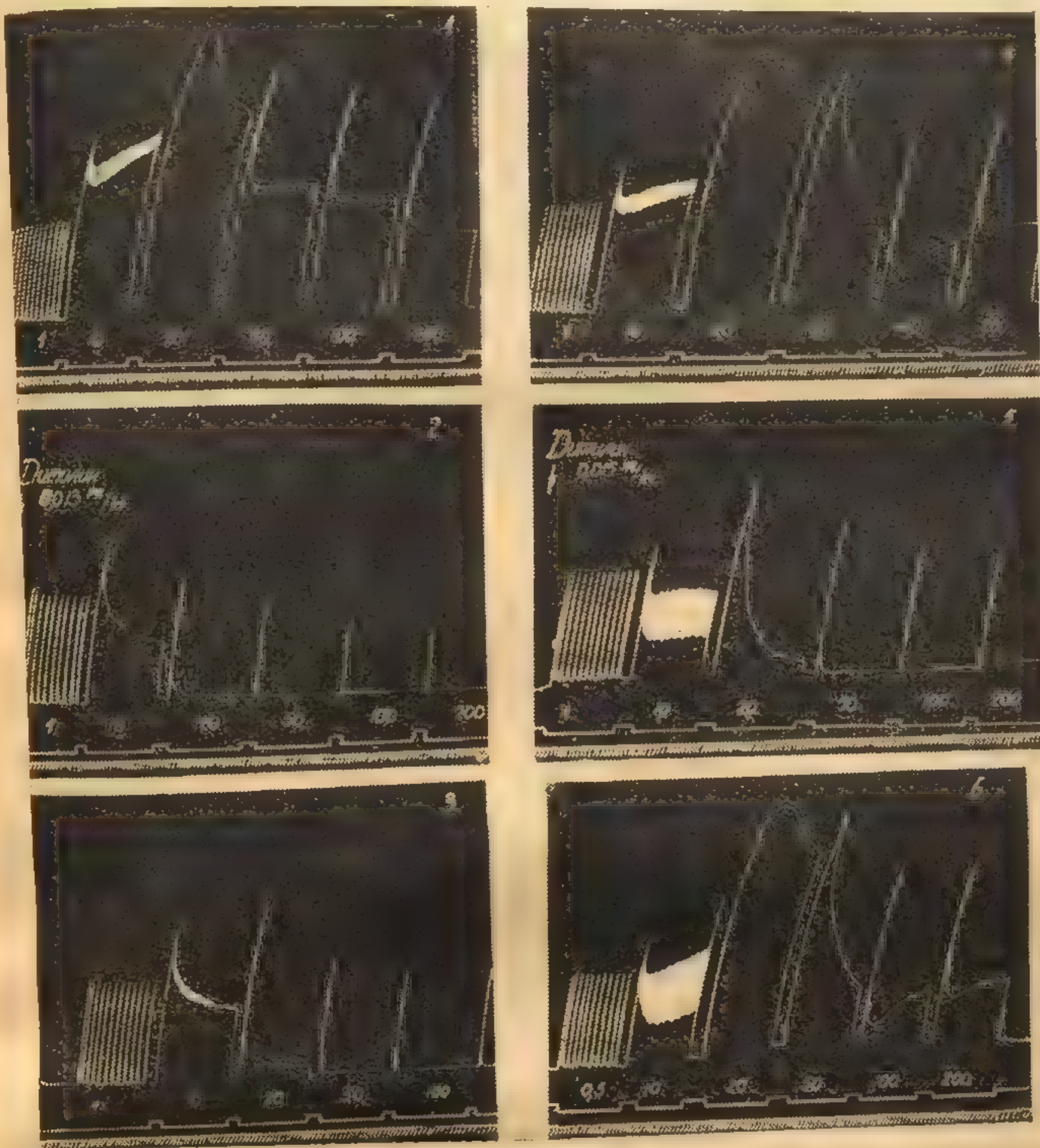


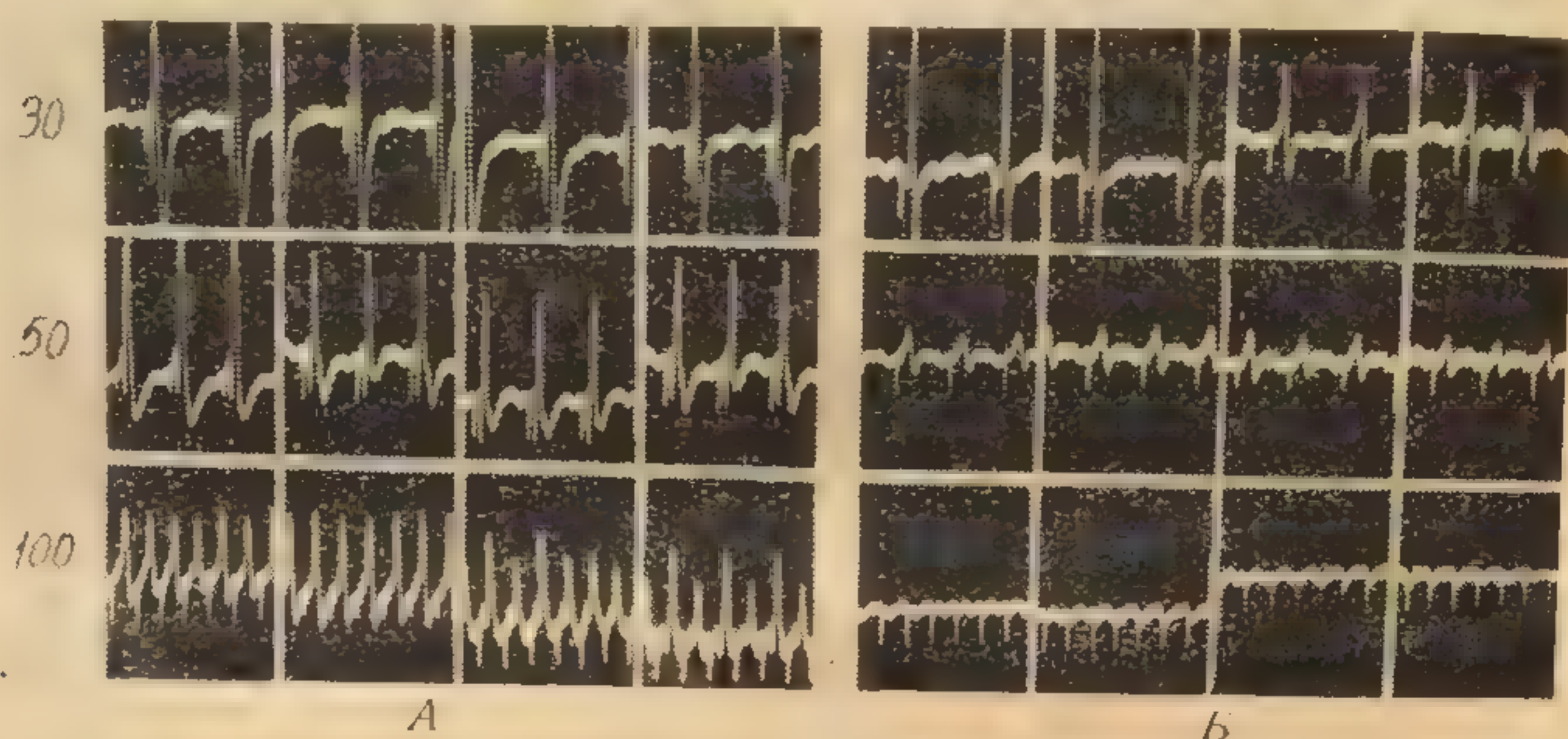
Рис. 3. Влияние температуры тела на действие дитилина.

Механограммы сокращений икроножной мышцы до (1 и 4), через 3 минуты (2 и 5), через 10 минут (3 и 6) после введения дитилина. Цифрами указаны частоты раздражения в герцах.

еще в 1886 г. на нервно-мышечном препарате лягушки и в дальнейшем подтверждено многими авторами. В наших опытах снижение лабильности отмечалось при действии всех используемых нами препаратов. Увеличение дозы вызывало полное прекращение передачи возбуждения с нерва на мышцу.

Проведенные при разных температурах исследования показали, что действие тубокурарина при охлаждении изменяется мало. Затруднение нервно-мышечной передачи при температуре 36, 32, 28 и 24° при механографическом способе регистрации приблизительно равноценно для одинаковых доз препарата. Однако восстановление нервно-мышечной передачи после блока оказывается замедленным

$t\ 36^\circ$



$t\ 24^\circ$

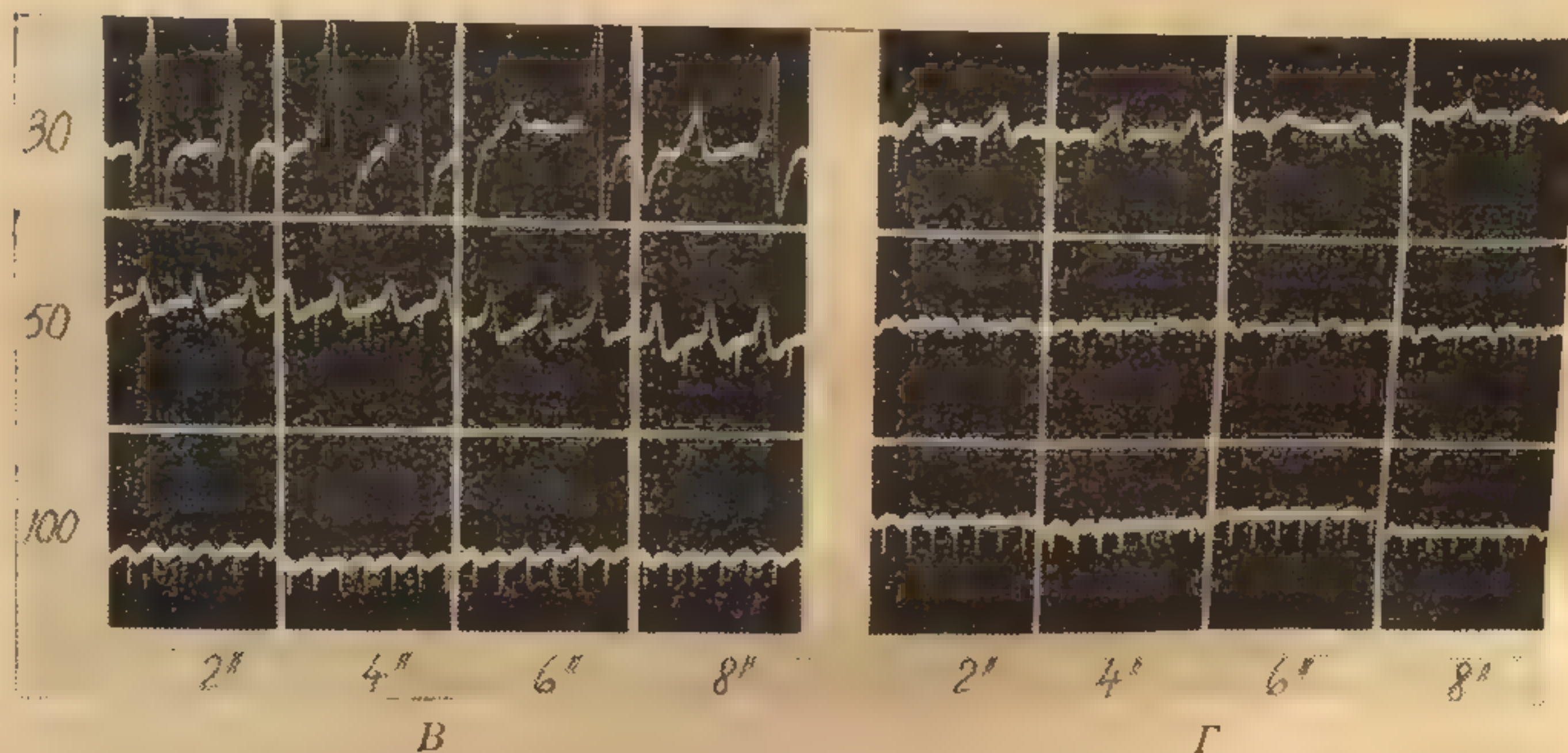


Рис. 4. Влияние температуры тела на действие дитилина.

Токи действия икроножной мышцы до (А и В) и после (Б и Г) введения дитилина. Цифрами слева отмечены частоты раздражения в герцах; Б — при введении 0,03 мг/кг дитилина; Г — при введении 0,01 мг/кг дитилина.

и блок развивается позже, чем в норме. Сравнение электромиограмм, полученных при разных температурах, показало, что при гипотермии депримирующее действие кураре проявляется несколько сильнее.

Действие диплацина с понижением температуры усиливается более заметно, чем тубокурарина. Некоторое увеличение блокирующего эффекта диплацина можно отметить уже при снижении температуры тела до 30° (рис. 2). При дальнейшем охлаждении уси-

ление действия диплацина становится более выраженным. Восстановление замедленно. Аналогичные данные получены и при осциллографической регистрации. Чем глубже степень гипотермии, тем отчетливее усиливается блок, вызванный диплацином.

При снижении температуры тела до 27—24° значительно усиливается блок, вызванный декаметонием. В этом случае особенно заметно замедление развития действия препарата. Максимальный эффект декаметония при пониженной температуре наступает позже и длится гораздо дольше, чем в норме.

Сильнее всего изменяется при гипотермии блокирующее действие дитилина (рис. 3). На представленных осциллограммах видно (рис. 4), что меньшие дозы дитилина при пониженной температуре тела затрудняют нервно-мышечную передачу сильнее, чем большие дозы при нормальной температуре.

Сопоставление доз исследуемых препаратов, вызывающих полное прекращение передачи возбуждения с нерва на мышцу при всех ритмах раздражения (осциллографический способ регистрации) при 36 и 26°, выявило между ними определенные различия. Эти данные суммированы в приводимой ниже таблице.

Название вещества	Способ действия	Относительные дозы, вызывающие полный блок нервно-мышечной передачи	
		при 26°	при 36°
Тубокурарин	Конкуренция с ацетилхолином	1	1,3
Диплацин	То же	1	1,8—2,0
Декаметоний	Деполаризация	1	2,5—3,0
Дитилин	То же	1	4,0—5,0

Если принять блокирующую дозу при 26° за единицу, то, как видно в этой таблице, при 36° она мало изменяется у кураре, почти в 2 раза больше у диплацина, в 3 раза больше у декаметония и в 4—5 раз у дитилина. Можно предположить, что указанные различия в значительной мере зависят от механизма действия этих веществ на двигательную концевую пластинку.

С целью анализа полученных данных было испытано действие прозерина в норме и при гипотермии. Прозерин в дозах 50—200 микрограммов на 1 кг веса, введенный внутривенно, вызывал неполное угнетение нервно-мышечной передачи, сдвигая пессимум в сторону меньших частот. При охлаждении в некоторых опытах это действие прозерина усиливалось, в других — существенно не менялось.

Обсуждение результатов

Как показали проведенные нами эксперименты, снижение температуры тела ниже 30° усиливает блокирующее действие кураре-подобных препаратов на передачу возбуждения с нерва на мышцу.

Углубление блока при гипотермии менее выражено в случае кураре и диплацина и отчетливо проявляется при действии декаметония и дитилина.

Бойд и Мартин (1956) нашли на изолированной мышце кошки усиление действия курарина на потенциал концевой пластинки при охлаждении. По данным Холмс, Иэнден и Тейлор (1951), полученным на изолированном френико-диафрагмальном препарате крысы, снижение температуры до 26° ослабляет блокирующее действие кураре на нервно-мышечную передачу. С охлаждением ниже 26° действие кураре усиливается, суммируясь с угнетением нервно-мышечной передачи, вызванным холодом. Иэнден и другие (1951, 1955) в опытах на том же объекте показали, что охлаждение усиливает и удлиняет первую фазу блока, вызванную декаметонием и сопровождающуюся деполяризацией двигательной концевой пластинки, и ослабляет вторую фазу, характеризующуюся конкуренцией с ацетилхолином. Причем эти авторы отмечают, что охлаждение в обеих фазах блока оказывает такой же эффект, как антихолинэстеразные вещества и ионы калия. Приведенные факты указывают на то, что при снижении температуры создаются более благоприятные условия для действия деполяризующих веществ и согласуются с нашими данными о преимущественном усилении действия декаметония и дитилина при гипотермии.

Гипотермия может воздействовать на нервно-мышечную передачу путем влияния на химический компонент передачи возбуждения. Такую возможность предвидел еще Самойлов, который в 1924 г. заключил, исходя из высокого температурного коэффициента, что передача возбуждения с окончания двигательного нерва на произвольную мышцу должна включать химический процесс какого-либо рода. В литературе имеется немало данных о влиянии охлаждения на содержание ацетилхолина. Глик (1939) показал, что активность холинэстеразы значительно уменьшается при понижении температуры. Действие ацетилхолина на прямую мышцу живота (Ланбергер и Кольб, 1936), на изолированный кишечник (Райдин, 1946), на сердце собак (Гроссе-Брокгоф и Шедель, 1943) с охлаждением усиливается. Однако имеются данные, что количество ацетилхолина в верхнем шейном ганглии кошки даже при очень значительном снижении температуры не меняется (Костиаль и Вук, 1956) или даже резко уменьшается (Браун, 1954).

Учитывая противоречивость литературных данных и результаты наших опытов с прозеринем, видимо, нельзя объяснить влияние гипотермии на действие курареподобных веществ изменениями продукции или разрушения ацетилхолина.

Существенное значение может иметь влияние температуры на свойства двигательной концевой пластинки. По данным Настук и Ходкина (1950), Линга и Вудбэри (1949) и других, с понижением температуры происходит снижение потенциала покоя мышечного волокна и нерва. Уменьшение мембранного потенциала может объяс-

няться нахо
отмечены пр
что освобо
мена веществ
многие из
повести к па
де Но (1947)
действия нер
вались гипо
метаболиче
и с нашими
препаратов с

Не исклю
изменения об
этих веществ

Деление
конкурентны
фактов.

Так, не в
нить конку
метонием,
Видимо, с
при гипотер
паратов (туб

1. Гипот
 2. По м
 3. Суще
- только при
выражено
при действе

Effect
decameth
sion was
hane) and
to the pe

няться накоплением калия и сдвигом рН крови — такие изменения отмечены при гипотермии (Осборн, 1953). Однако вероятнее всего, что особое значение имеет вызванное гипотермией понижение обмена веществ. Уменьшение активности ферментативных реакций, многие из которых локализуются на поверхности клеток, должно повести к падению мембранного потенциала. По данным Лоренте де Но (1947), уменьшения мембранного потенциала и потенциала действия нерва при охлаждении идентичны с теми, которые вызывались гипоксией, различными деполяризующими агентами или метаболитическими ингибиторами. Такая трактовка согласуется и с нашими данными о большом влиянии гипотермии на действие препаратов с деполяризующим типом действия.

Не исключена также возможность, что вызванные гипотермией изменения обуславливаются замедлением разрушения и выделения этих веществ из организма.

Деление веществ, блокирующих нервно-мышечную передачу, на конкурентные и деполяризующие не объясняет всех имеющихся фактов.

Так, не все особенности действия тубокурарина можно объяснить конкуренцией с ацетилхолином; блок, вызываемый декаметонием, имеет черты деполяризации и конкурентного блока. Видимо, с этим связаны и те различия, которые проявляются при гипотермии между представителями каждой группы препаратов (тубокурарин и диплацин, декаметоний и дитилин).

ВЫВОДЫ

1. Гипотермия ухудшает передачу возбуждения с нерва на мышцу, снижая лабильность нервно-мышечного аппарата.

2. По мере развития гипотермии усиливается и удлиняется действие веществ, блокирующих нервно-мышечную передачу.

3. Существенное усиление блокирующего эффекта происходит только при снижении температуры тела ниже 28—27°. Оно менее выражено в случае кураре и диплацина и отчетливо проявляется при действии декаметония и дитилина.

The Effect of Curare-Like Drugs on Neuro-Muscular Transmission During Hypothermia

A. I. Shapovalov

Effect of hypothermia on the action of tubocurarine, dyplacine, decamethonium and succinylcholine on the neuro-muscular transmission was studied. Experiments were performed on anesthetized (urethane) and spinal cats. Rectangular pulses of current have been applied to the peripheral part of cut sciatic nerve. Contractions of gastrocne-

mic muscles were recorded by means of myographic and electrographic methods.

It was found that reduction of body temperature below 30° increases the blocking effect of drugs studied.

This increase of neuromuscular block is less pronounced in the case of tubocuraine and dyplacine and is quite significant when decamethonium and succinylcholine were used. The results are discussed from the point of the mode of neuro-mucular block, induced by drugs studied.

ВЛИЯНИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ
ПРИ
СЕДАЛИЩЕ

В настоящее
ций применяет
логических сре
как для умень
снижения ред
раздражения
Для более
целесообразно
гического аге
известный инт
применяемые
Известно,
медол при
толстой кишк
акции и уме
ствие его уг
тиков на те
специально
имеет не то
В на
дола
и д
пу
но

рова
стен

ВЛИЯНИЕ АНАЛГЕТИКОВ НА РЕФЛЕКТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ И ДЫХАНИЯ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ГИПОТЕРМИИ

Г. В. Ковалев

В настоящее время для проведения ряда хирургических операций применяется общее охлаждение в сочетании с рядом фармакологических средств. Этот комплекс лекарственных веществ вводится как для уменьшения реакции организма на охлаждение, так и для снижения рефлекторных реакций, возникающих в результате раздражения внутренних органов при оперативном вмешательстве.

Для более рационального применения лекарственных смесей целесообразно выяснить особенности действия каждого фармакологического агента в охлажденном организме. В этом отношении известный интерес представляют болеутоляющие вещества, широко применяемые в клинике в комбинации с другими препаратами.

Известно, что при нормальной температуре тела морфин и промедол при раздражении механорецепторов мочевого пузыря и толстой кишки вызывают увеличение рефлекторной прессорной реакции и уменьшение рефлекторного возбуждения дыхания (вследствие его угнетения) (Кругликова-Львова, 1953). Влияние анальгетиков на течение рефлекторных реакций в условиях гипотермии специально не изучалось, тогда как освещение данного вопроса имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

В настоящей работе исследовалось влияние морфина, промедола и фенадона на рефлекторные изменения кровяного давления и дыхания, возникающие при поочередном раздувании мочевого пузыря и электрическом раздражении седалищного нерва при разной температуре тела животных.

Методика

Опыты проводились на кошках весом от 2,5 до 4 кг. Наркотизированные уретаном (1,2—1,4/кг) животные охлаждались в двухстенной металлической ванночке, где оставались на протяжении

всего опыта. Охлаждение производилось холодной водой (3—6°), пропускаемой через ванночку. Путем изменения температуры протекающей воды удавалось поддерживать температуру тела животного на необходимом уровне. Ректальная температура измерялась ртутным термометром. Таким образом, изучение рефлекторных реакций до и после введения анагетика проводилось в условиях постоянной температуры тела.

Раздражение интероцепторов мочевого пузыря производилось путем раздувания органа воздухом под давлением 80 мм рт. ст. Седалищный нерв раздражали током от индукционной катушки, расстояние между первичной и вторичной обмотками которой равнялось 9—11 см. Обычно подбиралась такая сила тока, которая вызывала минимальную прессорную реакцию.

Кровяное давление регистрировалось посредством ртутного манометра, соединенного с общей сонной артерией, а дыхание — при помощи капсулы Маррея, соединенной с трахеей.

Исследуемые вещества во всех опытах вводились внутривенно в 1% растворах, в дозах: морфин 2 и 5 мг/кг, промедол 1 и 3,5 мг/кг и фенадон — 1 мг/кг.

Для получения сравнительных данных прежде всего было исследовано влияние гипотермии на рефлекторные реакции дыхания и кровообращения и влияние анагетиков на те же реакции при нормальной (36—38°) температуре тела. Затем изучалось действие анагетиков при гипотермии (30—32° и 25—27°).

Величина прессорной реакции до и после введения анагетика подсчитывалась в процентах по отношению к исходному в момент раздражения уровню кровяного давления. Отношение величины прессорной реакции (в процентах) после введения анагетика к величине прессорной реакции (в процентах) до инъекции препарата служило показателем его влияния на прессорный рефлекс.

Опыты проведены на 80 животных.

Результаты опытов

Влияние гипотермии на рефлекторные изменения кровяного давления и дыхания. Во всех опытах на животных с обычной температурой тела при раздувании мочевого пузыря и электрическом раздражении седалищного нерва наблюдалось рефлекторное повышение кровяного давления и возбуждение дыхания. Так, например, при раздражении седалищного нерва происходило повышение кровяного давления в среднем на 13 мм.¹

В условиях охлажденного до 30—32° организма величина и характер рефлекторных ответов почти не изменились. При гипотермии 25—27° происходило угнетение рефлекторных реакций в 2—3 раза, повышение интенсивности раздражения при этих темпе-

¹ В данном случае и при дальнейшем изложении приведены средние данные.

Влияние анагетиков на кровяное давление и дыхание. В опытах на охлажденных животных наблюдалось ослабление прессорной реакции на 140—150%. Увеличение дозы анагетика при гипотермии 25—27° тогда как при гипотермии 30—32° была заметно меньше. Усиление прессорной реакции (1) и дыхания (2) под влиянием анагетиков.

Вещество	в мг/кг	Повышение кровяного давления (%)	Повышение дыхания (%)
Морфин	2	140	150
Промедол	1	140	150
Фенадон	1	140	150

П р и м е ч а н и я. (норма) — 100%.

ратурах существенно не отражалось на величине рефлекторного ответа. Восстановление исходного уровня рефлексов обычно наблюдалось после согревания животных до 33—35°.

Результаты наших наблюдений совпадают с данными ряда авторов (Попова, 1949, 1952; Старков, 1956; Дубец и др., 1955; Нешет и Нейл, 1955), которые нашли, что при гипотермии ниже 30° рефлекторные влияния с внутренних органов выражены меньше, чем при нормальной температуре.

Влияние анальгетиков на рефлекторные изменения кровяного давления и дыхания при разных температурах тела. После введения морфина в дозе 2 мг/кг при 36—38° рефлекторное повышение кровяного давления при раздувании мочевого пузыря увеличивалось на 200% (за 100% принималась величина прессорной реакции до введения анальгетика). Подъем кровяного давления был более резким и возвращение к исходному уровню происходило медленнее. Максимальное увеличение рефлекторного повышения кровяного давления отмечалось через 20—30 минут после введения вещества, затем в большинстве опытов происходило уменьшение величины рефлекса, но и через 2—3 часа она оставалась больше исходного уровня.

В опытах на охлажденных (30—32° и 25—27°) животных наблюдалось ослабление облегчающего влияния морфина: величина прессорной реакции после введения анальгетика возрастала лишь на 140—150%.

Увеличение дозы морфина до 5 мг/кг приводило при нормальной температуре тела к повышению прессорной реакции на 240%, тогда как при гипотермии (30—32° и 25—27°) степень повышения была заметно меньше — всего лишь на 180%.

Усиление прессорных сосудистых рефлексов при раздувании мочевого пузыря (1) и электрическом раздражении седалищного нерва (2) под влиянием анальгетиков (в % к норме) при разных температурах тела (средние данные)

Вещество в мг/кг		36—38°		30—32°		25—27°	
		1	2	1	2	1	2
Морфин . . .	2	200	170	140	130	150	180
	5	240	210	180	240	180	230
Промедол . .	1	190	200	170	250	100	120
	3,5	230	260	240	300	170	170
Фенадон . .	1	230	200	190	230	200	230

П р и м е ч а н и е. Величина прессорного рефлекса до введения анальгетика (норма) принята за 100%.

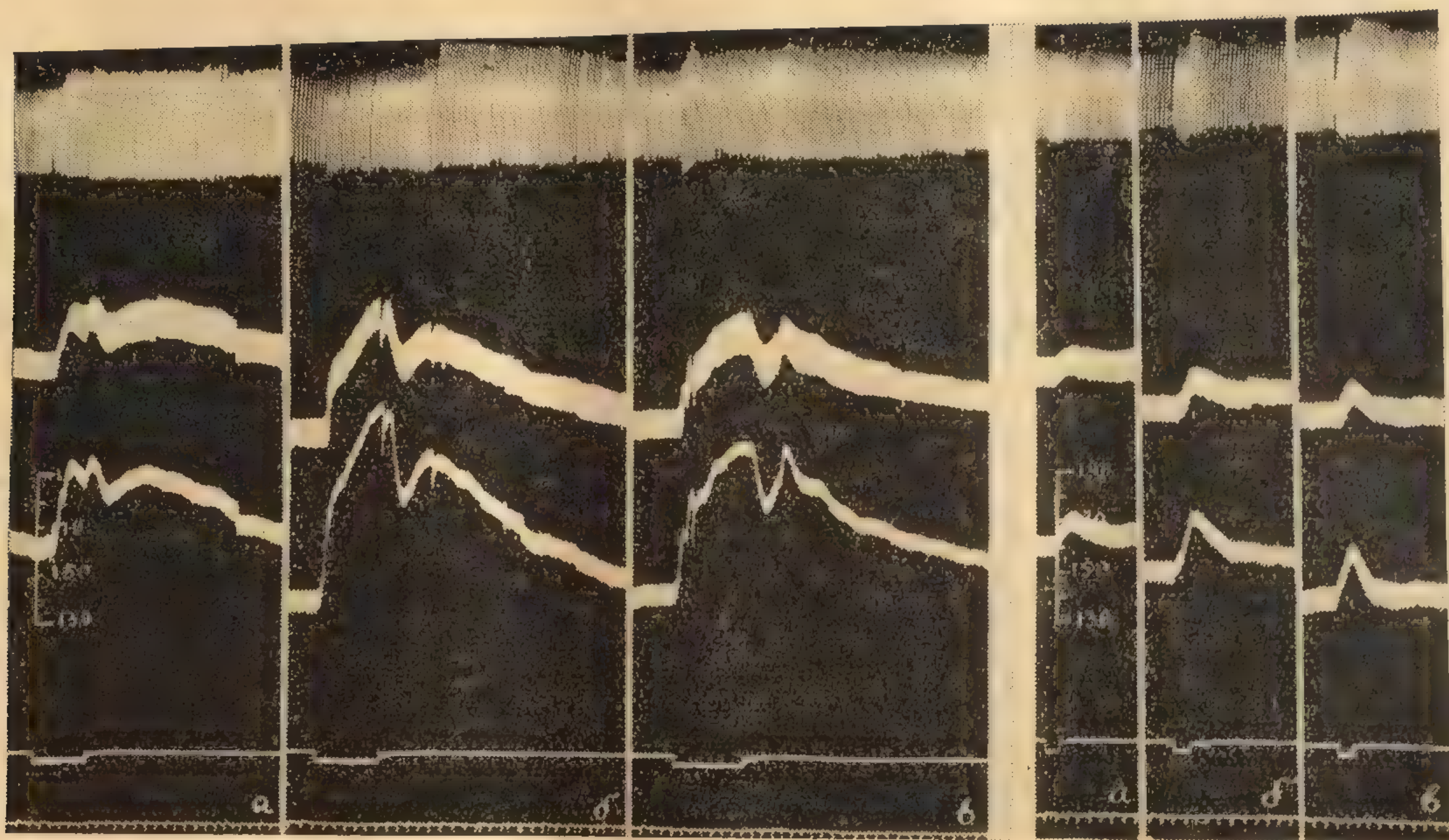


Рис. 1. Влияние промедола (1 мг/кг) на прессорные рефлексy при раздувании мочевого пузыря (левая половина кимограммы) и раздражении седалищного нерва (правая половина кимограммы) в условиях нормальной температуры тела (36—38°).

Сверху вниз: дыхание, ритм сердечных сокращений, кровяное давление, отметка раздражения, отметка времени — 5 секунд; до введения вещества (а), через 5 минут (б) и через 60 минут (в) после введения. Раздувание мочевого пузыря — 80 мм рт. ст.; раздражение седалищного нерва — 10 см индукционной катушки.

Рис. 2. Влияние промедола (1 мг/кг) на ритм сердечных сокращений и ритм дыхания при раздувании мочевого пузыря (правая половина кимограммы) и раздражении седалищного нерва (левая половина кимограммы) в условиях нормальной температуры тела (36—38°).



На кимограмме (а) — до введения промедола, (б) — через 5 минут, (в) — через 60 минут после введения. Раздувание мочевого пузыря — 80 мм рт. ст.; раздражение седалищного нерва — 10 см индукционной катушки.

На прессорные рефлексы с седалищного нерва морфин в обеих дозах оказывал почти одинаковое облегчающее влияние, степень которого при всех температурах ($36-38^{\circ}$, $30-32^{\circ}$ и $25-27^{\circ}$) зависела только от дозы анальгетика (см. таблицу).

Дыхание после введения морфина при всех температурах тела, как правило, угнеталось. На фоне этого угнетения рефлекторное возбуждение дыхания существенно уменьшалось, ■ иногда и полностью исключалось.

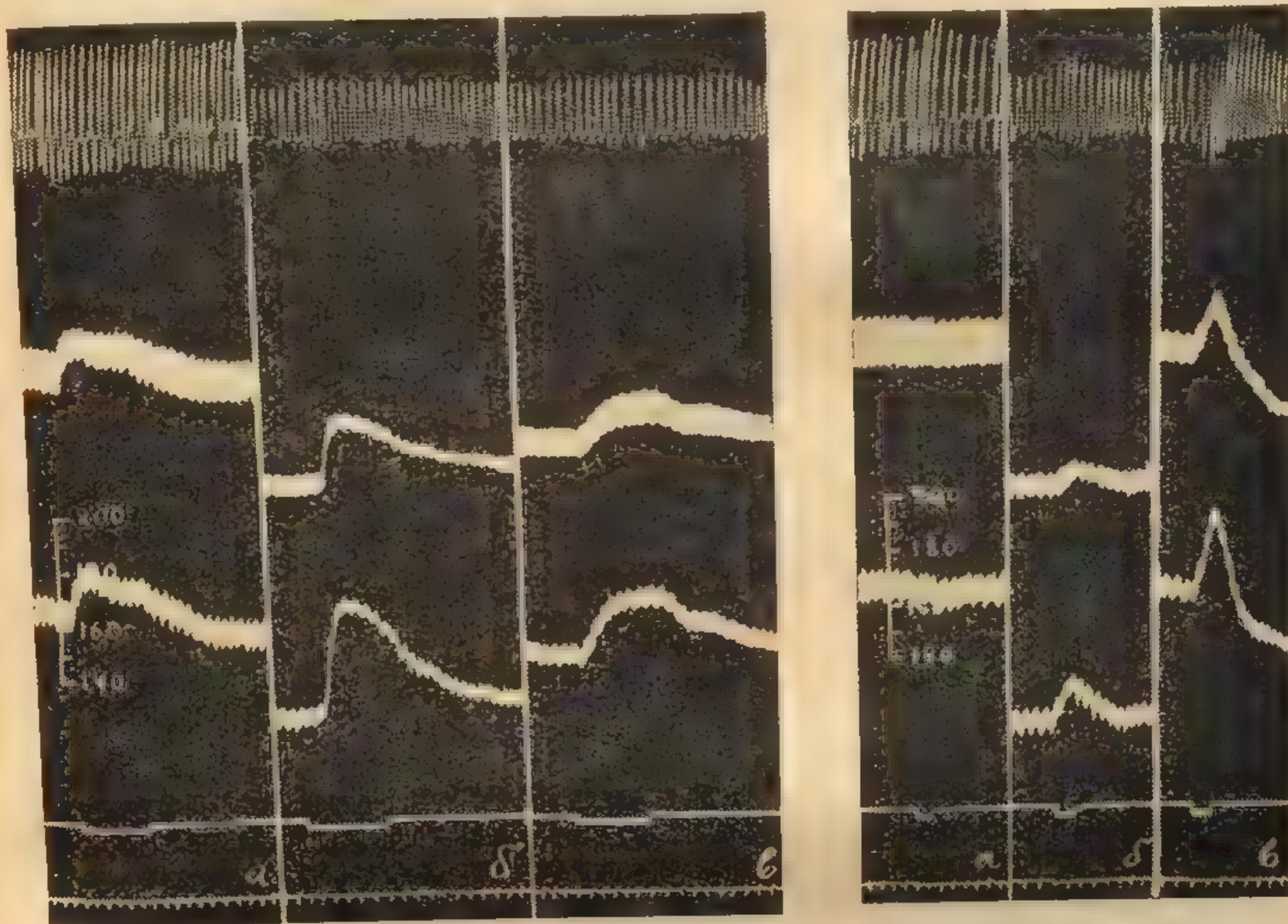


Рис. 2. Влияние промедола ($3,5 \text{ мг/кг}$) на прессорные рефлексы при раздувании мочевого пузыря (левая половина кимограммы) и раздражении седалищного нерва (правая половина кимограммы) ■ условиях умеренной гипотермии ($30-32^{\circ}$). Обозначения те же, что на рис. 1.

Фенадон (1 мг/кг) при разных температурах тела вызывал увеличение прессорной реакции и уменьшение возбуждения дыхания в такой же степени, как морфин ■ дозе 5 мг/кг . Такое соответствие наблюдалось при всех температурах как ■ случаях раздувания мочевого пузыря, так и при раздражении седалищного нерва (см. таблицу).

Влияние промедола на рефлекторные реакции кровяного давления и дыхания в опытах на нормотермных и охлажденных животных значительно отличалось от действия ■ тех же условиях предыдущих анальгетиков.

Промедол в дозе 1 мг/кг при нормальной температуре тела вызывал повышение прессорной реакции при раздражении обеих рецеп-

гивных зон на 200%. Как видно из рис. 1, иллюстрирующего один из опытов, введение промедола в такой дозе существенно меняет величину прессорного рефлекса и в меньшей степени отражается на характере рефлекторного возбуждения дыхания. С увеличением дозы промедола до 3,5 мг/кг рефлекторная реакция со стороны кровяного давления еще более усиливалась.

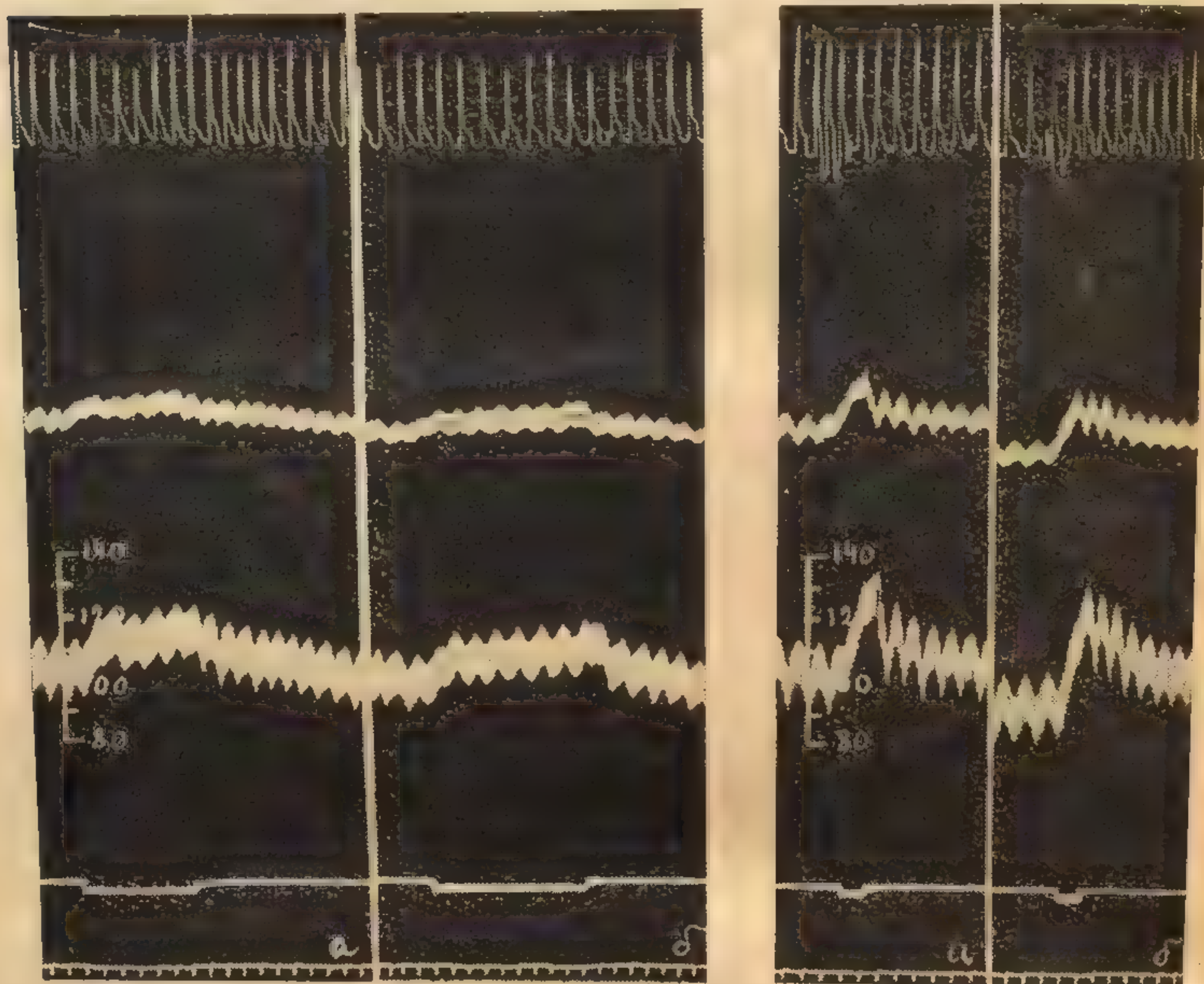


Рис. 3. Влияние промедола (1 мг/кг) на прессорные рефлексy при раздувании мочевого пузыря (левая половина кимограммы) и раздражении седалищного нерва (правая половина кимограммы) в условиях глубокой гипотермии (25—27°). Обозначения те же, что на рис. 1.

При умеренной гипотермии (30—32°) облегчающее влияние промедола в указанных дозах по сравнению с его действием при обычной температуре тела либо существенно не менялось (при раздувании мочевого пузыря), либо несколько возрастало (при раздражении седалищного нерва) (см. таблицу). Иллюстрацией сказанного является рис. 2, где показано более выраженное усиливающее влияние промедола (3,5 мг/кг) на прессорный рефлекс с седалищного нерва по сравнению с аналогичным рефлексом, возникающим при раздувании мочевого пузыря в условиях гипотермии (30—32°).

При глубокой гипотермии (25—27°) промедол в дозе 1 мг/кг вообще не оказывал облегчающего влияния на прессорный рефлекс

1. Изучалось влияние промедола (3,5 мг/кг) и фенадона (1 мг/кг) на рефлекторное возбуждение дыхания при гипотермии (25—27°). Влияние промедола на рефлекторное возбуждение дыхания при гипотермии (25—27°) было изучено в условиях глубокой гипотермии (25—27°). Влияние фенадона на рефлекторное возбуждение дыхания при гипотермии (25—27°) было изучено в условиях глубокой гипотермии (25—27°). Влияние промедола на рефлекторное возбуждение дыхания при гипотермии (25—27°) было изучено в условиях глубокой гипотермии (25—27°). Влияние фенадона на рефлекторное возбуждение дыхания при гипотермии (25—27°) было изучено в условиях глубокой гипотермии (25—27°).

(рис. 3), а в дозе 3,5 мг/кг его усиливающее действие было выражено значительно слабее, чем при 36—38° и 30—32°. Так, в норме и при охлаждении до 30—32° промедол в дозе 3,5 мг/кг вызывал увеличение рефлекторного повышения кровяного давления на 260—300%, а при 25—27° всего лишь на 170%.

Следует отметить, что при разных температурах тела промедол в обеих дозах в меньшей степени, чем морфин, уменьшал рефлекторное возбуждение дыхания.

Изменения реакции со стороны кровяного давления при раздражении обеих рецептивных зон не зависели от его исходного уровня и изменений в процессе опыта. В тех случаях, когда уровень кровяного давления после введения анальгетиков снижался, также наблюдалось повышение рефлекторной реакции.

На рефлекторное повышение кровяного давления при раздувании мочевого пузыря или электрическом раздражении седалищного нерва фенадон (1 мг/кг) при нормальной температуре тела действовал сильнее, чем морфин (2 мг/кг) и промедол (1 мг/кг). Абсолютная величина прессорного рефлекса в миллиметрах ртутного столба, несмотря на значительное падение кровяного давления после инъекции фенадона, возрастала в 3 раза (степень облегчающего влияния морфина и промедола при этих температурах была принята за 1). Морфин и промедол в малых дозах оказывали приблизительно одинаковое усиливающее действие.

При глубокой гипотермии (25—27°) облегчающее влияние анальгетиков на прессорные реакции, возникавшие при раздражении интероцепторов мочевого пузыря, было менее продолжительным, чем при раздражении соматического (седалищного) нерва. По-видимому, это зависело от различной интенсивности раздражения.

С целью выяснения механизма облегчающего влияния анальгетиков на прессорные рефлексы нами проводились специальные исследования (подробно см. на стр. 94), в результате которых было показано, что упомянутое действие анальгетиков связано с их влиянием на структуры головного мозга, лежащие между задними буграми четверохолмия и серединой моста.

ВЫВОДЫ

1. Изучалось влияние морфина (2 и 5 мг/кг), промедола (1 и 3,5 мг/кг) и фенадона (1 мг/кг) на рефлекторные изменения кровяного давления и дыхания при раздувании мочевого пузыря и электрическом раздражении седалищного нерва при нормальной температуре тела и при гипотермии (30—32° и 25—27°).

2. Влияние исследованных анальгетиков на рефлекторные реакции при 36—38° является однотипным и выражается в усилении прессорного рефлекса и уменьшении возбуждения дыхания (вследствие его угнетения). При гипотермии 30—32° и 25—27°

облегчающее действие морфина ■ фенадона выражено слабее, чем при нормальной температуре тела. Усиливающее влияние промедола, одинаково выраженное при 36—38° и 30—32°, значительно уменьшается при 25—27°.

Effect of Analgesics on Reflex Changes of Blood Pressure and Respiration in Stimulating the Bladder and Sciaticus in Hypothermia

G. V. K o v a l e v

In experiments on hypothermic (t° 30—32°, 25—27°) anesthetized (urethane) cats effect of analgesics (morphine 2—5 *mg/kg*, promedole 1—3.5 *mg/kg* and phenadone 1 *mg/kg*) on changes of blood pressure induced by stimulation of sciaticus and bladder distension was studied.

In hypothermia the facilitating effect of these drugs on the above reflexes is reduced parallel to body t° decrease. As regards the reflex changes of respiration such relationship was not to be found.

ВЛ
КРОВО

В настоя
гипотермия
с этим изуч
ном органи
значение.

Литерату
ствуют о том
многих лет
(1944), Кан
что при ги
вызывает а
оказались
вызывает у
Кроме того
на сердце с
или вообш

В свя
в условия
стороной
цент
и

ВЛИЯНИЕ АНАЛГЕТИКОВ НА ДЫХАНИЕ И КРОВООБРАЩЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ОХЛАЖДЕННОГО ОРГАНИЗМА

Г. В. Ковалев

В настоящее время в хирургической практике используется гипотермия в комбинации с лекарственными веществами. В связи с этим изучение действия фармакологических средств в охлажденном организме имеет не только теоретическое, но и прикладное значение.

Литературные данные, имеющиеся по этому вопросу, свидетельствуют о том, что при понижении температуры тела эффект действия многих лекарственных средств может изменяться. Так, Яриш (1944), Кан и Мелон (1954), Гроссе-Брокгоф (1954) и др. показали, что при гипотермии кардиазол, применяемый в обычных дозах, вызывает апноэ, адреналин и эфедрин в терапевтических дозах оказались неэффективными, а лобелин вместо усиления дыхания вызывает уменьшение ритма и амплитуды дыхательных движений. Кроме того, было показано, что влияние дигиталиса и строфантина на сердце охлажденных животных ($22-24^{\circ}$) значительно уменьшается или вообще отсутствует (Бигелоу и др., 1950; Браун и Коутн, 1954).

В связи с тем, что при хирургических операциях, проводимых в условиях гипотермии, часто применяются аналгетики, побочной стороной действия которых является угнетение жизненно важных центров, представляло интерес выяснить их влияние на дыхание и кровообращение при разной степени охлаждения. В литературе подобных данных мы не нашли. В настоящей работе исследовалось влияние морфина, промедола и фенадона на дыхание и кровообращение при разных температурах тела.

Методика

Опыты проводились на кошках весом от 2,5 до 4 кг. Наркотизированные уретаном ($1,2-1,4/\text{кг}$) животные охлаждались в двустенной металлической ванночке, где оставались на протяжении всего

опыта. Охлаждение производилось холодной водой ($3-6^{\circ}$), циркулирующей через ванночку. Для поддержания температуры тела на постоянном уровне в течение всего опыта соответственно менялась температура воды в ванночке. Ректальная температура регистрировалась с помощью ртутного термометра.

Регистрация дыхания осуществлялась на кимографе посредством мареевской капсулы. Минутный объем выдыхаемого воздуха измерялся с помощью специального спирометра. О состоянии кровообращения мы судили по уровню артериального и венозного давления, а также по изменению сердечного ритма. Артериальное давление измерялось в сонной артерии, венозное — в нижней правой яремной вене при помощи флеботометра системы В. А. Вальдмана.

Исследуемые вещества во всех опытах вводились внутривенно в 1% растворах.

Данные, касающиеся изменения артериального давления и минутного объема дыхания, были подвергнуты статистической обработке. Всего было поставлено 80 опытов.

Результаты опытов

Влияние гипотермии на дыхание и кровообращение. В наших опытах по мере охлаждения животных с $36-38^{\circ}$ до $25-27^{\circ}$ происходило угнетение дыхания и кровообращения.

Частота дыхания при температуре $30-32^{\circ}$ уменьшалась в 1,6 раза, а при $25-27^{\circ}$ — в 2,4 раза, минутный объем уменьшался соответственно в 1,5 и 2,7 раза, тогда как амплитуда существенно не изменялась. Кровяное давление снижалось при охлаждении до $25-27^{\circ}$ на 40%, частота сердечных сокращений падала на 30%, а венозное давление возрастало на 3—10 мм водяного столба.

Результаты наших опытов полностью совпадают с литературными данными.

Влияние анальгетиков на дыхание и кровообращение при нормальной температуре тела. Морфин в дозе 2 мг/кг при $36-38^{\circ}$ вызывал уменьшение минутного объема дыхания на 36%, при этом наблюдалось урежение ритма дыхания (с 59 до 34), тогда как минутный объем несколько возрастал (с 20 до 24 мл). Такие изменения дыхания продолжались около 2 часов. Морфин в этой дозе существенно не изменял уровня артериального и венозного давления, вызывая лишь небольшое урежение сердечного ритма (на 6,5%).

С увеличением дозы морфина до 5 мг/кг его угнетающее влияние на дыхание было выражено более резко и сопровождалось значительным падением артериального и подъемом венозного давления, в то время как степень отрицательного хронотропного влияния на сердце не изменялась (урежение ритма на 6,3%).

В опытах с промедолом было установлено, что уже в дозе 1 мг/кг он уменьшает минутный объем дыхания на 36% и несколько урежает ритм дыхания (с 36 по 23 в минуту). Этот эффект продолжался в течение 50—60 минут. При увеличении дозы до 3,5 мг/кг

наблюдалось более стойкое и длительное угнетение дыхания. Гипотензивное действие промедола усиливалось с увеличением дозы анальгетика: после введения 1 мг/кг давление падало на 6,2 мм, а после инъекции 3,5 мг/кг — на 15,3 мм. В обоих случаях наблюдалось урежение сердечного ритма на 8—10%. Гипотензивная реакция и брадикардия сопровождалась подъемом венозного давления, степень повышения которого зависела от дозы промедола (см. табл. 3).

Фенадон (1 мг/кг) вызывал резкое подавление дыхания (минутный объем уменьшался на 68%, ритм дыхания — в 2,4 раза) и функций сердечно-сосудистой системы (см. табл. 2 и 3).

Результаты наших опытов по изучению действия анальгетиков на дыхание и кровообращение при обычной температуре тела соответствуют данным, полученным ранее Легостевым (1949, 1952), Легостевым и Созиной (1950), Машковским и Ищенко (1952), Машковским и Кругликовой-Львовой (1950), Сюй Бином (1955) и др.

Влияние анальгетиков на дыхание при гипотермии. В опытах на охлажденных (30—32°) животных после введения морфина в дозе 2 мг/кг наблюдалось уменьшение минутного объема дыхания на 35% (от исходного уровня при данной температуре тела), которое продолжалось более 2 часов. Снижение минутного объема происходило как за счет уменьшения амплитуды, так и за счет урежения частоты дыхания (с 33 до 24 в минуту).

При сравнении депримирующего влияния морфина в дозе 2 мг/кг на дыхание охлажденных (30—32°) животных и животных с нормальной температурой тела какой-либо существенной разницы подметить не удалось. При глубокой гипотермии (25—27°) степень угнетающего влияния морфина в этой дозе заметно не изменялась, но значительно увеличивалась продолжительность его действия. При нормальной температуре тела угнетение дыхания от морфина в дозе 2 мг/кг продолжалось около 2 часов, тогда как при 25—27° такое же действие анальгетика на дыхание наблюдалось и через 3—4 часа после введения.

При увеличении дозы морфина до 5 мг/кг наступало еще более резкое угнетение дыхания (табл. 1), которое при гипотермии 30—32° и 25—27° было несколько сильнее выражено, чем при 36—38°.

Промедол в дозе 1 мг/кг оказывал при всех температурах тела (36—38°, 30—32° и 25—27°) почти одинаковое угнетающее влияние на дыхание. Так же, как и в опытах с морфином, при гипотермии происходило удлинение действия промедола. Так, при нормальной температуре тела полное восстановление дыхания наблюдалось через 50—60 минут после введения промедола, при 30—32° за это время депримирующее влияние промедола на дыхание уменьшалось лишь наполовину, а у животных, охлажденных до 25—27°, степень угнетающего действия сохранялась в той же степени или даже усиливалась.

В дозе 3,5 мг/кг промедол значительно подавлял дыхание у охлажденных животных. Угнетающее влияние анальгетика усилива-

Таблица 1

Уменьшение минутного объема дыхания (в % к норме) после введения
аналгетиков при разных температурах тела
(средние данные)

Вещество	Доза в мг/кг	36—38°		30—32°		25—27°	
		через 5 минут	через 60 минут	через 5 минут	через 60 минут	через 5 минут	через 60 минут
Морфин	2 5	36 49	35 38	35 59	33 54	40 58	64 56
Промедол	1 3,5	36 42	0 17	34 54	15 33	35 65	38 42
Фенадон	1	68	45	70	61	72	70

лось по мере снижения температуры тела: минутный объем при нормальной температуре уменьшался на 42%, при 30—32° — на 54%, а при гипотермии 25—27° — на 65%. При этом заметно сокращались как частота, так и амплитуда дыхания.

Фенадон в дозе 1 мг/кг вызывал выраженное угнетение дыхания, степень которого почти не изменялась при снижении температуры тела: минутный объем после введения анальгетика у животных с обычной температурой тела уменьшался на 68%, при температуре 30—32° — на 70%, а при 25—27° — на 72%. При гипотермии снижение минутного объема сопровождалось уменьшением глубины дыхания. Продолжительность действия фенадона в опытах на охлажденных животных заметно удлинялась.

Таким образом, степень угнетающего влияния малых доз морфина, промедола и фенадона на дыхание при гипотермии существенно не изменяется, тогда как депримирующее действие морфина и промедола в больших дозах при гипотермии несколько возрастает.

Влияние анальгетиков на кровообращение при гипотермии. Гипотензивное действие морфина (2 мг/кг), промедола (1 мг/кг) и фенадона (1 мг/кг) почти не менялось при понижении температуры тела животных (табл. 2).

На ритм сокращений сердца исследованные анальгетики при разной степени охлаждения оказывали неодинаковое влияние: морфин при всех температурах тела почти не изменял сердечного ритма, тогда как промедол и фенадон вызывали более выраженную брадикардию при 30—32°, чем при 25—27°.

Все исследованные анальгетики оказывали однотипное влияние на венозное давление, повышение которого после введения ка-

Таблица 2

Степень снижения артериального давления (через 5 минут после введения анальгетиков) и скорость его восстановления при разных температурах тела (средние данные)

Вещество	Доза в мг/кг	36—38°		30—32°		25—27°	
		снижение ар- териального давления в мм	время восста- новления в ми- нутах	снижение ар- териального давления в мм	время восста- новления в ми- нутах	снижение ар- териального давления в мм	время восста- новления в ми- нутах
Морфин	2	5,3	20	6,6	18	4,7	Свыше 150
	5	19,5	75	18,5	180	18,0	Свыше 300
Промедол	1	6,2	21	7,5	32	5,8	Свыше 60
	3,5	15,3	65	19,0	80	18,3	140
Фенадон	1	13,6	115	16,0	145	14,7	Свыше 210

Таблица 3

Повышение венозного давления (в мм водяного столба к норме) после введения анальгетиков при разных температурах тела (средние данные)

Вещество	Доза в мг/кг	36—38°		30—32°		25—27°	
		через 5 минут	через 60 минут	через 5 минут	через 60 минут	через 5 минут	через 60 минут
Морфин . . .	2	Без изменений		5	2	11	5
	5			10	9	16	12
Промедол . .	1	7	11	10	9	15	9
	3,5	31	28	—	—	31	31
Фенадон . .	1	23	10	23	8	30	32

ждого вещества было выражено сильнее при более низких температурах тела (табл. 3).

В больших дозах морфин (5 мг/кг) и промедол (3,5 мг/кг) вызывали значительное падение артериального давления (на 15—20 мм). Такой гипотензивный эффект был почти одинаковым при всех температурах тела, ■ то время как отрицательное хронотроп-

ное влияние анальгетиков на сердце усиливалось параллельно уменьшению температуры тела. Так, под влиянием промедола при 36—38° число сердечных сокращений уменьшалось на 8,5%, при 30—32° — почти на 17%, а при 25—27° — на 21%, и это несмотря на уже имевшуюся в результате охлаждения брадикардию.

Промедол в дозе 3,5 мг/кг вызывал более выраженный подъем венозного давления по сравнению с морфином (5 мг/кг) при одной и той же температуре тела. Например, после введения промедола при 25—27° венозное давление повышалось на 31 мм, а после морфина в тех же условиях — лишь на 16 мм водяного столба. Очевидно, такое влияние промедола на венозное давление объясняется сильным угнетением дыхания и брадикардией, обычно наблюдаемым после введения анальгетика в большой дозе при глубокой гипотермии.

Заключение

На основании полученных данных можно считать, что при разных температурах тела степень угнетающего влияния анальгетиков в малых дозах (1—2 мг/кг) на дыхание изменяется сравнительно мало, тогда как в больших дозах (морфин 5 мг/кг и промедол 3,5 мг/кг) они более резко подавляют дыхание при гипотермии.

Действие анальгетиков на сердечно-сосудистую систему при гипотермии подвержено некоторым колебаниям, которые касаются в основном их влияния на работу сердца и венозный тонус.

Помимо упомянутых небольших колебаний в действии анальгетиков при нормальной температуре тела и при гипотермии, необходимо указать на их более продолжительное действие в охлажденном организме.

Факт пролонгированного действия анальгетиков при гипотермии может быть обусловлен изменением скорости всасывания и выделения этих веществ в охлажденном организме. Скорость всасывания не могла в наших опытах иметь существенного значения в удлинении сроков действия морфина, промедола и фенадона, так как они вводились внутривенно. Второй причиной увеличения продолжительности действия болеутоляющих веществ можно было бы считать изменение функции почек (а следовательно, и скорости выделения веществ) при гипотермии. Однако по этому поводу в литературе нет единого мнения. Некоторые авторы указывают на серьезные нарушения функциональной деятельности почек в охлажденном организме: снижение диуреза, вплоть до анурии, уменьшение клубочковой фильтрации и т. д. (Андерсен и др., 1955; Майлс и Черчилл-Давидсон, 1955; Егоров и др., 1956). Другие, напротив, считают, что гипотермия не влияет на количество выделяемой мочи (Смит, 1942; Пейдж, 1955), на экскрецию электролитов (Вегай и др., 1955). Поэтому можно полагать, что изменение функции почек в охлажденном организме трудно представить в качестве основного аргумента при объяснении причин пролонгирования действия анальгетиков.

По-видимому, термин «всасывание» в охлажденном организме является устаревшим. В охлажденном организме анальгетиков в клиническом пр...

1. Изучалось влияние и кровообращение при 30—32° и 25—27°.

2. Влияние анальгетиков при указанных температурах на примиряющее действие 3,5 мг/кг несколько отличается от системы.

3. При гипотермии наблюдается неодинаковое влияние на эффект, однако замедляется сердечная деятельность.

4. При пролонгированном действии болеутоляющих веществ наблюдается задержка.

The effect of morphine and phenadone on body temperature (36—37°C) (urethane).

The effect of morphine and phenadone at the above temperatures (3.5 mg/kg).

The effect of morphine and phenadone differ in the degree of hypothermia.

The effect of morphine and phenadone is raised in hypothermia.

По-видимому, более длительное действие анальгетиков при гипотермии является следствием уменьшения скорости обменных процессов в охлажденном организме, которое приводит к замедлению детоксикации указанных веществ. Снижение скорости детоксикации анальгетиков в охлажденном организме следует учитывать при их клиническом применении.

ВЫВОДЫ

1. Изучалось влияние морфина, промедола и фенадона на дыхание и кровообращение при разных температурах тела ($36-38^{\circ}$, $30-32^{\circ}$ и $25-27^{\circ}$).

2. Влияние анальгетиков в малых дозах ($1-2 \text{ мг/кг}$) на дыхание при указанных температурах изменяется сравнительно мало. Депримирующее влияние морфина в дозе 5 мг/кг и промедола в дозе $3,5 \text{ мг/кг}$ несколько возрастает при гипотермии. На сердечно-сосудистую систему при разных температурах анальгетики оказывают неодинаковое влияние: почти не изменяется их гипотензивный эффект, однако по-разному, в зависимости от степени охлаждения, замедляется сердечный ритм и повышается венозное давление.

3. При гипотермии увеличивается продолжительность действия исследованных анальгетиков.

4. При проведении операции под гипотермией с использованием болеутоляющих средств следует учитывать возможность их длительной задержки в охлажденном организме.

Effect of Analgesics on Respiration and Circulation in Hypothermia

G. V. Kovalev

The effect of morphine ($2-5 \text{ mg/kg}$), promedole ($1-3.5 \text{ mg/kg}$) and phenadone (1 mg/kg) on respiration and circulation at various body t° ($36-38^{\circ}$; $30-32^{\circ}$; $25-27^{\circ}$) was studied in anesthetized cats (urethane).

The effect of small doses of analgesics ($1-2 \text{ mg/kg}$) on respiration at the above temperatures varies within a little range.

The depressing effect of morphine (5 mg/kg) and of promedole (3.5 mg/kg) is to some extent increased in hypothermia. Analgesics differ in their effect on cardio-vascular system at different temperatures: their hypotensive effect is not almost changed, but depending on the degree of cooling the heart rate is slowed and venous pressure is raised. The duration of action of analgesics studied is prolonged in hypothermia.

О РЕФЛЕКТОРНОМ КОМПОНЕНТЕ В ДЕЙСТВИИ СЕРДЕЧНЫХ ГЛЮКОЗИДОВ

Чжан Кэ-И

К настоящему времени способность сердечных глюкозидов вызывать урежение сердечных сокращений можно считать общепризнанным фактом. Однако относительно механизма развития отрицательного хронотропного действия имеются различные мнения, которые можно подразделить на три основные группы. Так, в работах первого направления делается вывод о прямом влиянии сердечных глюкозидов на центр блуждающего нерва (Траубе, 1851; Кэшни, 1897). Вторая группа исследователей считает, что причиной брадикардии является сенсibilизация миокарда к вагусным влияниям и влиянию ацетилхолина (Бем, 1872; Штрауб, 1924; Абдон и Нильсен, 1938). К третьему направлению можно отнести работы, в которых основное значение придается рефлекторному влиянию сердечных глюкозидов на сердце.

В настоящее время наибольшее признание получила точка зрения, по которой урежение пульса при действии сердечных глюкозидов развивается по типу кардио-кардиального рефлекса (Лендле, 1949; Фукуда, 1950; Лендле и Винке, 1951; Мелвилл, 1952; Буссе и Лоенкекен, 1953; Буссе и Лендле, 1953). Однако эти данные не освещают с достаточной полнотой вопрос о рефлекторном компоненте в действии сердечных глюкозидов. В частности, до сих пор остается неясным, могут ли сердечные глюкозиды вызывать рефлекторное изменение сокращений сердца с рефлексогенных зон, находящихся вне сердца. Отмеченные соображения явились поводом для проведения настоящей работы.

Влияние сердечных глюкозидов на частоту сокращений сердца изучалось в целом организме (децеребрированные кошки), при перфузии разных рефлексогенных полей (каротидный синус, легкие, кишечник, почка и задняя конечность) и при условиях перекрестного кровообращения доли легкого, а также на изолированном сердце кошки. В опытах мы использовали стандартные препараты наперстянки, майского ландыша (1 мл стандартных препаратов = 13,33 ЛЕД) и раствор К-строфантина (0,05%).

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛЮКОЗИДОВ

У децеребрированных кошек стандартные препараты (0,085—0,1 мг/кг) вызвали урежение сердечных сокращений. Результаты опытов

наперстянки вызывает действие наперстянки. Продолжительность действия препарата на продолжительность сокращений

Для суждения о хронотропном действии блуждающих нервов, блуждающих нервов, блуждающих нервов

В первой серии опытов перед началом опыта было включено блуждающих нервов, блуждающих нервов, блуждающих нервов

Во всех сериях опытов результаты, а именно отрицательного действия предварительных опытов независимо от введения глюкозидов сический эффект не наблюдался.

Ввиду того, что вторичным участком маскировать от глюкозидов, была попытка тетанизации по образцу, чтобы получить (до ваготомии) ритм (до ваготомии) ритм.

Опыты с данными ритма при тахикардии

Поскольку значение обоих достигнутый тахикардии и нов

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛЮКОЗИДОВ НА ЧАСТОТУ СОКРАЩЕНИЙ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ЦЕЛОГО ОРГАНИЗМА

У децеребрированных кошек регистрировался ритм сердечных сокращений посредством электрокардиографа (II отведение). Стандартные препараты наперстянки, майского ландыша (в дозах 0,085—0,1 мг/кг) и раствор строфантина (0,0085—0,01 мг/кг) вводились внутривенно.

Результаты опытов показали, что стандартный препарат наперстянки вызывает отчетливый отрицательный хронотропный эффект. Действие наперстянки при внутривенном введении наступало быстро, продолжительность эффекта равнялась 70—90 минутам. Подобные же результаты получились также и при внутривенном введении препарата майского ландыша и раствора строфантина, однако продолжительность действия их была меньше.

Для суждения о том, какое значение в механизме отрицательного хронотропного эффекта сердечных гликозидов имеют блуждающие нервы, были поставлены три серии опытов.

В первой серии блуждающие нервы перерезались непосредственно перед началом опыта. С целью устранения влияния внезапного выключения тонуса блуждающих нервов перерезка одного из блуждающих нервов во второй серии производилась за 5—7 дней до опыта, в третьей серии опытов двусторонняя перерезка блуждающих нервов осуществлялась за 2 дня до начала опыта.

Во всех сериях опытов получены совершенно однородные результаты, а именно: сердечные гликозиды не в состоянии вызывать отрицательного хронотропного эффекта как при острых, так и при предварительных перерезках блуждающих нервов. Таким образом, независимо от времени выключения блуждающих нервов, сердечные гликозиды больше не вызывали замедления ритма, однако тонический эффект (учащение ритма, аритмия, мерцание) сохранялся.

Ввиду того, что перерезка блуждающих нервов сопровождается вторичным учащением ритма сердечных сокращений, что могло маскировать отрицательный хронотропный эффект сердечных гликозидов, была проведена серия опытов с применением надпороговой тетанизации периферических отрезков блуждающих нервов таким образом, чтобы ритм сердечных сокращений соответствовал исходному (до ваготомии).

Опыты данной серии показали, что изученные сердечные гликозиды при таких условиях также не вызывали урежения сердечного ритма.

Поскольку в стволе блуждающего нерва проходят как афферентные, так и эфферентные волокна, мы постарались разграничить значение обеих этих систем. Выключение эфферентного пути может быть достигнуто ганглиоблокирующими веществами; из всех соединений такого рода наиболее удобными оказались пахикарпин, спартеин и новокаин.

На фоне урежения ритма сердечных сокращений, вызванного сердечными гликозидами, внутривенное введение ганглиоблокирующих веществ: пахикарпина (рис. 1) и спартеина в дозах 5—10 мг/кг полностью устраняет отрицательный хронотропный эффект. Через 10—30 минут после введения пахикарпина и спартеина постепенно вновь восстанавливался отрицательный хронотропный эффект сердечных гликозидов. Однако такого рода явления не наблюдалось при действии строфантина, так как он действует непродолжительно.

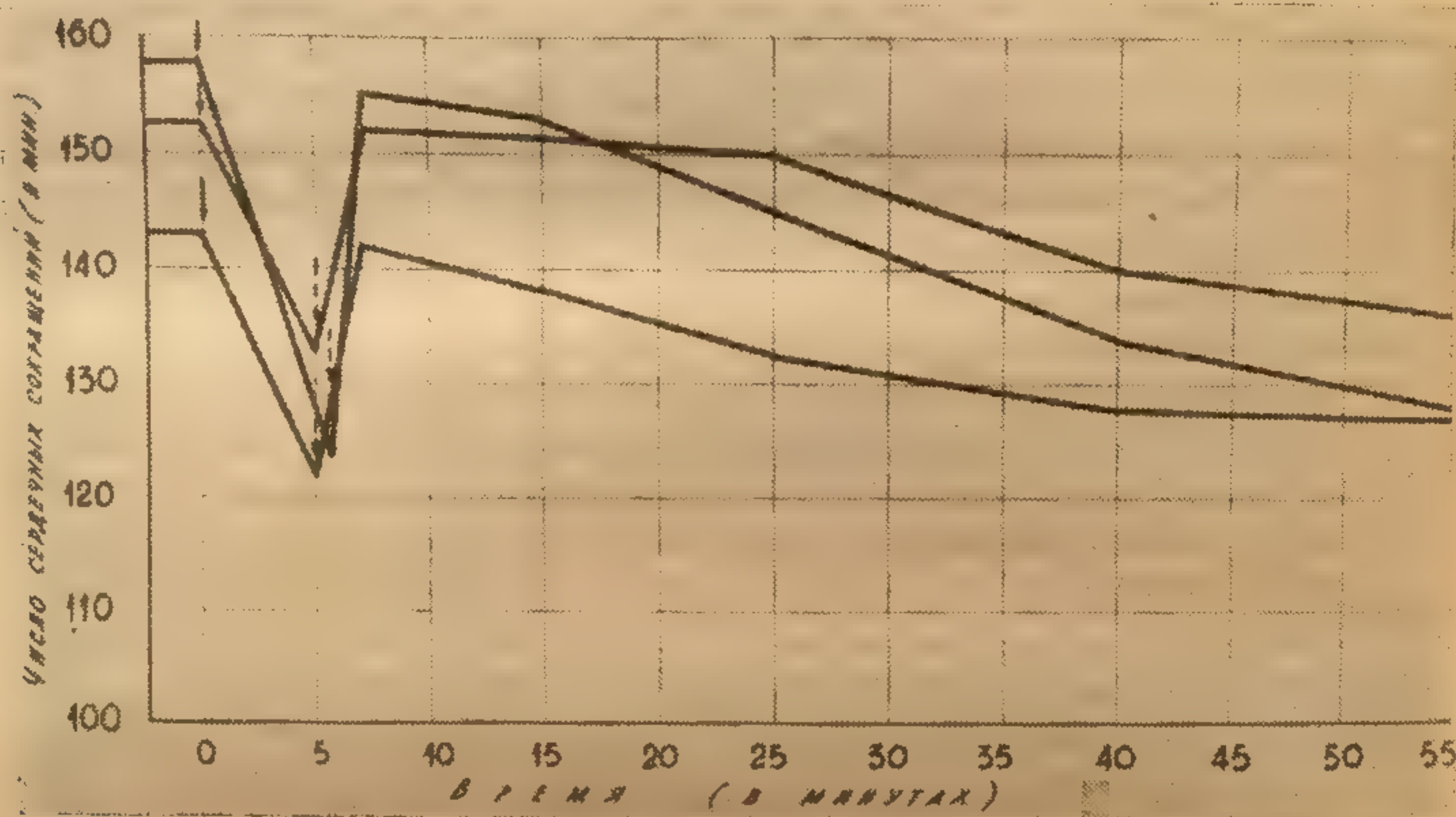


Рис. 1. Влияние пахикарпина на отрицательное хронотропное действие препарата наперстянки.

↓ — внутривенное введение стандартного препарата наперстянки (0,1 мл/кг);
 ↓ — внутривенное введение пахикарпина (10 мг/кг).

В опытах с новокаином были получены аналогичные результаты: новокаин в дозах 5—10 мг/кг устранял урежение ритма сердечных сокращений. Поскольку продолжительность действия новокаина — 10—20 минут, то по мере его разрушения в организме происходило вторичное замедление ритма сердечных сокращений при применении наперстянки и майского ландыша.

Отсюда следует, что отрицательный хронотропный эффект сердечных гликозидов не может проявляться, если парасимпатические ганглии сердца блокированы. Таким образом, можно думать, что брадикардия, наблюдаемая при действии сердечных гликозидов, не связана с их влиянием на интрамуральные ганглии, М-холинореактивные системы и миокард.

Следовательно, остаются две возможности: либо урежение сокращений сердца связано с влиянием сердечных гликозидов на центр блуждающего нерва, либо брадикардия рефлекторного происхождения.

Обстоятельные исследования Ж. Гейманс и К. Гейманса (1926) убеждают нас в отсутствии центрального действия сердечных глюкозидов. Поэтому более вероятно, что брадикардия, вызываемая сердечными глюкозидами, имеет рефлекторный механизм. Очевидно, это влияние осуществляется по типу кардио-кардиального рефлекса.

Чтобы проверить, не возникает ли рефлекторная брадикардия при действии сердечных глюкозидов также и с других рефлексогенных полей, были проведены соответствующие исследования.

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛЮКОЗИДОВ НА РИТМ СОКРАЩЕНИЙ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫХ РЕЦЕПТОРНЫХ ПОЛЕЙ

При перфузии изолированного каротидного синуса у децеребрированной кошки по методу Гейманса-Аничкова было установлено, что стандартные препараты наперстянки (рис. 2) и майского ландыша в разведении 1 : 600—1 : 200 не оказывают рефлекторного влияния на частоту сокращений сердца. Аналогичные результаты были получены при перфузии раствором К-строфантина в концентрации 1 : $6 \cdot 10^{-5}$ — 1 : 10^{-4} .

В опытах на кошках с перекрестным кровообращением изолированной доли легкого было установлено, что сердечные глюкозиды (стандартный препарат наперстянки и раствор К-строфантина) и в этом случае (рис. 3) не оказывают рефлекторного влияния на частоту сокращений сердца. Подобные результаты наблюдались

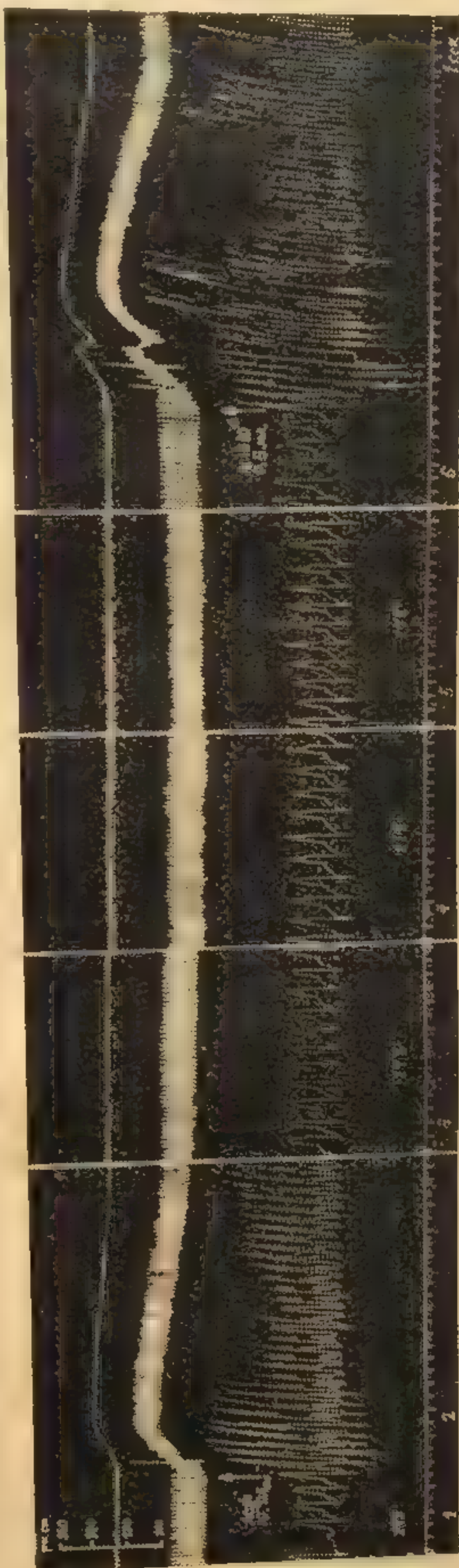


Рис. 2. Отсутствие изменения частоты сокращений сердца при перфузии каротидного синуса раствором стандартного препарата майского ландыша.

1 — норма; 2 и 6 — контроль рефлекторных связей синуса (ацетилхолин 1 : 10 — 5, 0,5 мл); 3 — стандартный препарат майского ландыша в концентрации 1 : 400; 4 — то же в концентрации 1 : 200; 5 — то же в концентрации 1 : 100. Сверху вниз: кровяное давление, частота сокращений сердца, дыхание. Цифры — частота сокращений сердца в минуту.

Обстоятельные исследования Ж. Гейманс и К. Гейманса (1926) убеждают нас в отсутствии центрального действия сердечных глюкозидов. Поэтому более вероятно, что брадикардия, вызываемая сердечными глюкозидами, имеет рефлекторный механизм. Очевидно, это влияние осуществляется по типу кардио-кардиального рефлекса.

Чтобы проверить, не возникает ли рефлекторная брадикардия при действии сердечных глюкозидов также и с других рефлексогенных полей, были проведены соответствующие исследования.

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛЮКОЗИДОВ НА РИТМ СОКРАЩЕНИЙ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫХ РЕЦЕПТОРНЫХ ПОЛЕЙ

При перфузии изолированного каротидного синуса у децеребированной кошки по методу Гейманса-Аничкова было установлено, что стандартные препараты наперстянки (рис. 2) и майского ландыша в разведении $1 : 600$ — $1 : 200$ не оказывают рефлекторного влияния на частоту сокращений сердца. Аналогичные результаты были получены при перфузии раствором К-строфантина в концентрации $1 : 6 \cdot 10^{-5}$ — $1 : 10^{-4}$.

В опытах на кошках с перекрестным кровообращением изолированной доли легкого было установлено, что сердечные глюкозиды (стандартный препарат наперстянки и раствор К-строфантина) и в этом случае (рис. 3) не оказывают рефлекторного влияния на частоту сокращений сердца. Подобные результаты наблюдались

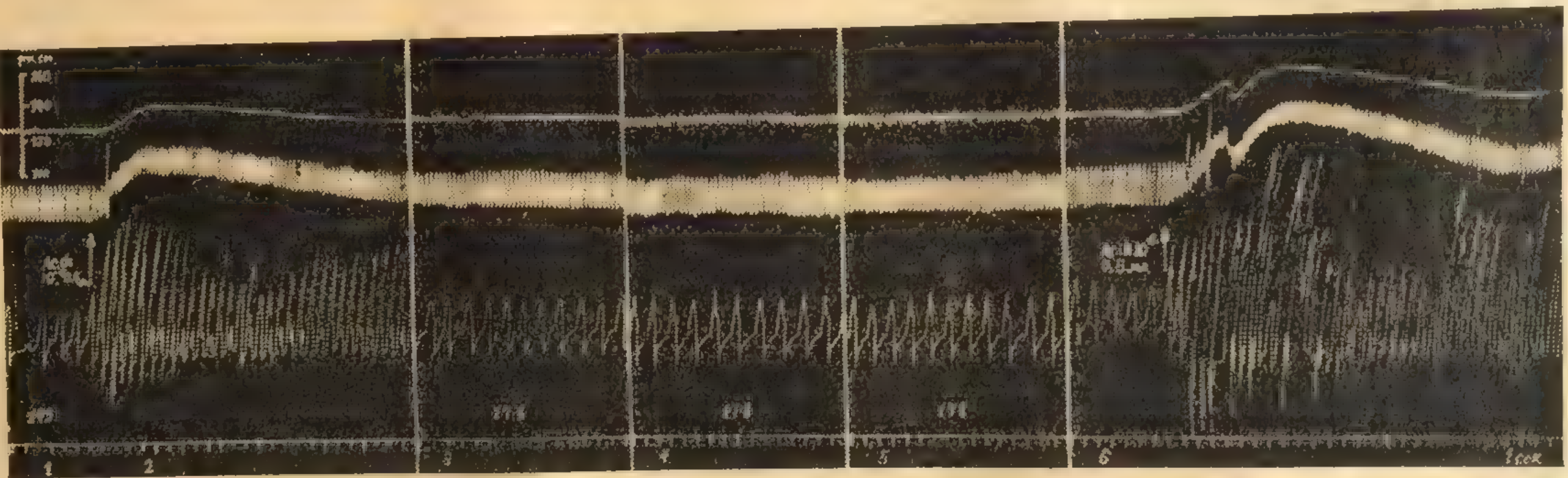


Рис. 2. Отсутствие изменения частоты сокращений сердца при перфузии каротидного синуса раствором стандартного препарата майского ландыша.

1 — норма; 2 и 6 — контроль рефлекторных связей синуса (ацетилхолин $1 : 10$ — 5, 0,5 мл); 3 — стандартный препарат майского ландыша в концентрации $1 : 600$; 4 — то же в концентрации $1 : 400$; 5 — то же в концентрации $1 : 200$. Сверху вниз: кровяное давление, частота сокращений сердца, дыхание. Цифры — частота сокращений сердца в минуту.

также и при перфузии изолированной доли легких дефибринированной кровью с препаратом наперстянки. Испытуемые препараты вводились в трубочку, соединенную с легочной артерией доли легких, в дозах 0,1 мг/кг (стандартный препарат наперстянки), 0,01 мг/кг (раствор К-строфантина). Для контроля применялся никотин (5—10 мг). Рефлекторного изменения деятельности сердца, наблюдаемого при действии никотина на сосуды доли легкого, не наблюдалось после перерезки блуждающих нервов.

При перфузии изолированного тонкого кишечника (по методу Черниговского), сохраняющего с организмом только нервную связь,

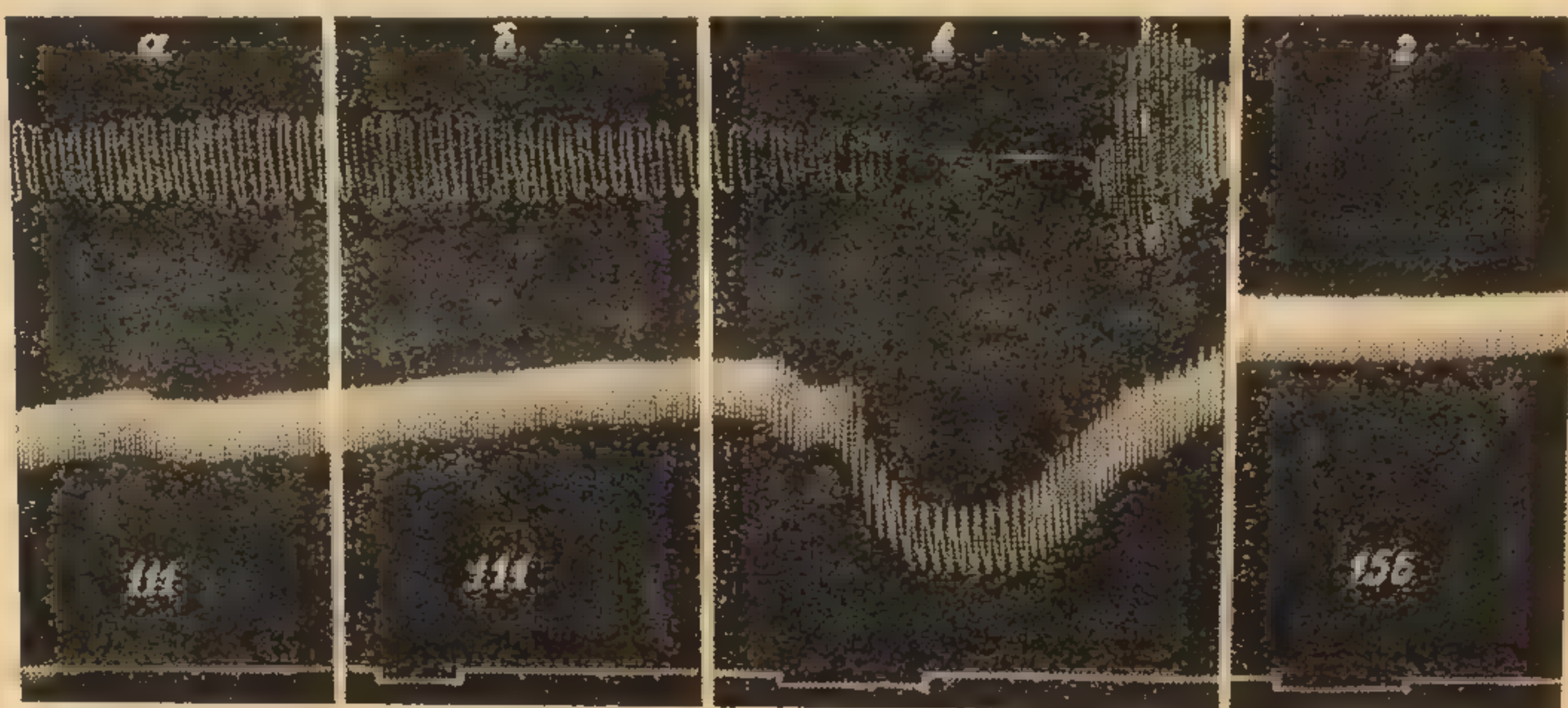


Рис. 3. Влияние стандартного препарата наперстянки на ритм сердечных сокращений ■ условиях перекрестного кровообращения доли легкого.

а — норма; б — введение стандартного препарата наперстянки (0,1 мг/кг); в — введение никотина (1%, 1 мл); г — введение никотина (1%, 1 мл) после перерезки блуждающих нервов кошки-реципиента. Сверху вниз: запись дыхания кошки-донора, частота сокращений сердца кошки-реципиента, отметки введения.

стандартные препараты наперстянки, майского ландыша (в разведении 1 : 600—1 : 200) и раствор строфантина (в концентрации $1 : 6 \times 10^{-5}$ — $1 : 10^{-4}$) не вызывали урежения сердечных сокращений.

Исследуемые глюкозиды в вышеуказанных концентрациях при перфузии почки, связанной с организмом только посредством нервной связи, также не оказывали рефлекторного влияния на частоту сокращений сердца.

Перфузия задней конечности кошки производилась после ее частичной ампутации без нарушения нервной связи. Полученные данные показали, что препараты наперстянки, майского ландыша и раствор строфантина в вышеуказанных концентрациях не вызывали какого-либо изменения сердечного ритма.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод, что сердечные глюкозиды рефлекторного влияния на частоту сокращений сердца с рецепторов каротидного синуса, с сосудов легких, кишечника, почек и задней конечности не оказывают.

Вместе с тем сердечные глюкозиды вызывают также урежение ритма сокращений изолированного сердца. Это и побудило нас провести опыты с сердечными глюкозидами в условиях изолированного сердца.

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛЮКОЗИДОВ НА ЧАСТОТУ СОКРАЩЕНИЙ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА

Опыты были проведены на сердцах теплокровных (кошки), изолированных по методу Лангендорфа. Полученные нами данные под-

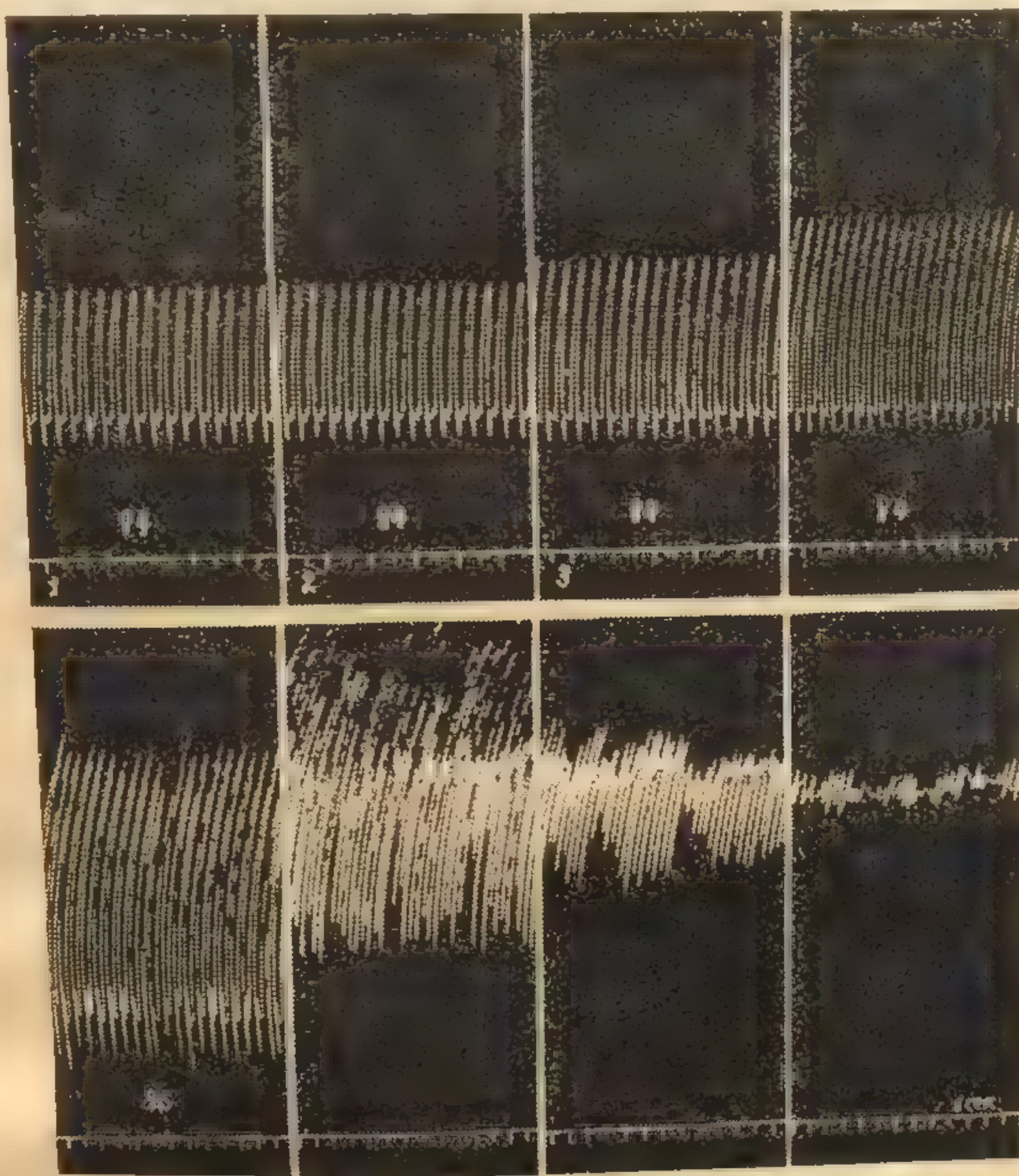


Рис. 4. Комбинированное действие препарата наперстянки и гексония на сокращения изолированного сердца.

1 — норма; 2 — через 5 минут после перфузии стандартным препаратом наперстянки ($1:10^{-4}$) в сочетании с гексонием ($1:2 \cdot 10^{-1}$); 3 — через 10 минут. Последующие записи с интервалами 10 минут.

твердили, что стандартные препараты наперстянки и майского ландыша в разведении $1:10^{-4}$ (1 мл стандартных препаратов на 10 000 мл раствора Рингера-Локка) и раствор К-строфантина в концентрации $1:10^{-7}$ вызывают заметное урежение частоты сердечных

сокращений с последующим учащением, аритмией и систолической остановкой. Эффект препаратов проявлялся довольно быстро, период урежения сердечного ритма обычно продолжался 15—25 минут.

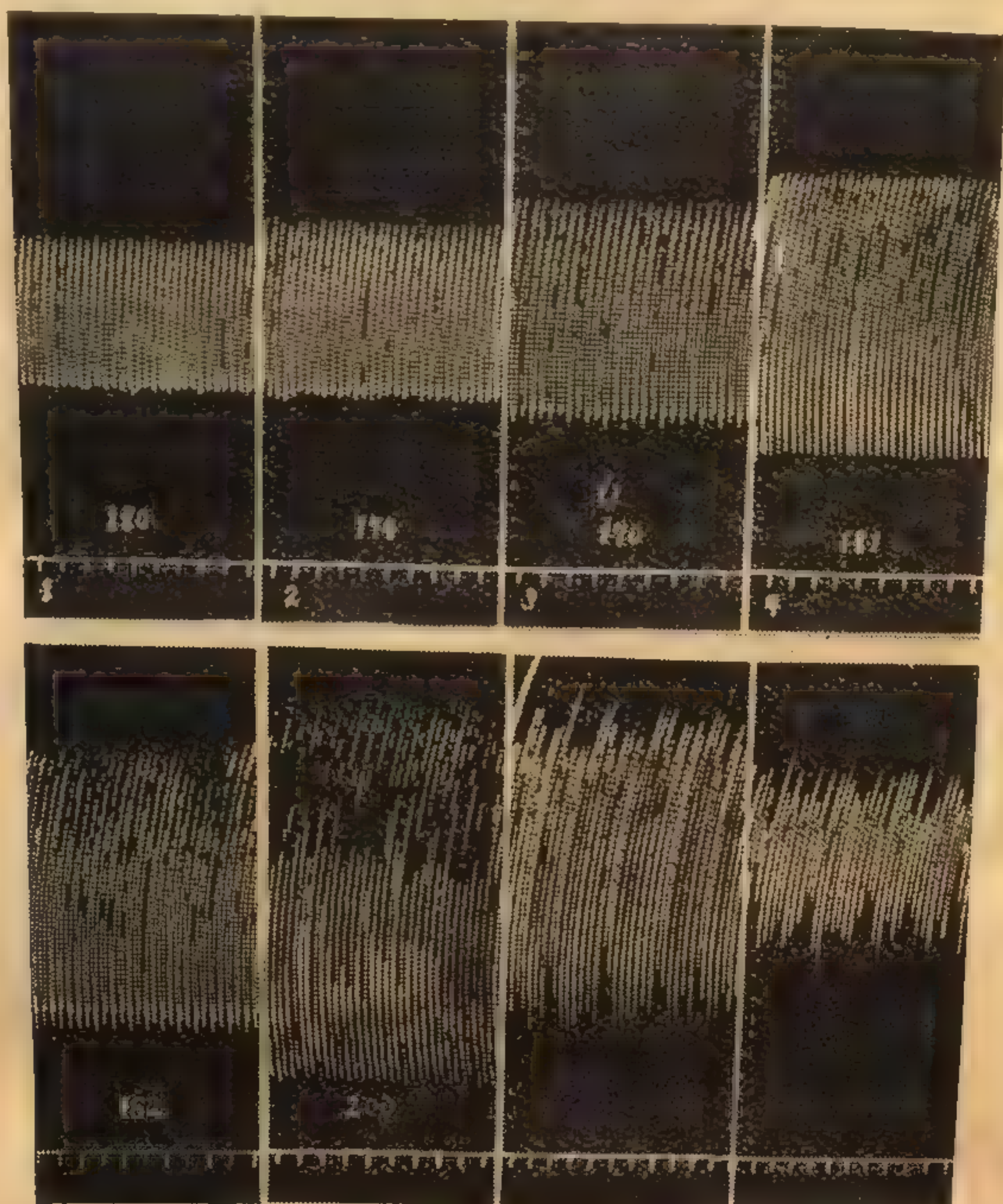


Рис. 5. Комбинированное действие строфантина и гексония на сокращение изолированного сердца.

1 — норма; 2 — через 4 минуты после перфузии строфантином ($1 : 10^{-7}$); 3 — через 7 минут; 4 — через 3 минуты после введения гексония (0,5%, 0,2 мл). Последующие записи с интервалами 6 минут.

Для анализа механизма отрицательного хронотропного действия сердечных глюкозидов на изолированное сердце были проведены опыты с атропином и гексонием.

При перфузии изолированного сердца кошки препаратом наперстянки в сочетании с атропином было установлено, что в таких условиях стандартный препарат наперстянки уже не в состоянии вызывать урежения ритма сердечных сокращений. Полученные нами факты совпадают с данными, имеющимися по этому вопросу в литературе.

При перфузии изолированного сердца с добавлением препарата наперстянки в сочетании с гексонием сокращений сердца наперстянки не вызывают урежения ритма при действии гексония в комбинации.

Если гексоний в сочетании с глюкозидами, то он вызывает урежение ритма сердца. Через 5—10 минут сокращений сердца.

Следовательно, сердечных ганглиев с не могут больше вызывать урежения ритма; гексоний отрицательного инотропного действия. Таким образом, М-холинореактивный отрицательный хронотропный эффект в изолированном сердце импульсов по предсердиям надо думать, что в волокно поступает местный эффект.

На основании исследований целого ряда опытов полностью убе, 1851; Акерман, 1872; Боуэн, 1897; Дело в том, что сторонней думают, что представ...

Многие авторы непосредственно вызывают урежение ритма, 1872; Боуэн, 1897; Дело в том, что сторонней думают, что представ...

При перфузии изолированного сердца раствором Рингера-Локка с добавлением препарата наперстянки в концентрации, обычно вызывающей заметное урежение ритма сердечных сокращений в сочетании с гексонием (который сам по себе не изменял частоту сокращений сердца), также не наблюдалось никакого урежения сердечных сокращений (рис. 4). Однако токсический эффект препарата наперстянки сохранялся. Такие же результаты были получены при действии препарата майского ландыша и раствора строфантина в комбинации с гексонием.

Если гексоний (0,5%, 0,2 мл) вводился на фоне замедления ритма сердечных сокращений, вызванного разными сердечными гликозидами, то он полностью устранял это урежение сокращений сердца. Через 5—10 минут после введения гексония замедление сокращений сердца вновь проявлялось (рис. 5).

Следовательно, при выключении интрамуральных парасимпатических ганглиев самого сердца гексонием сердечные гликозиды не могут больше вызывать урежения ритма сокращений изолированного сердца; гексоний, однако, не препятствовал развитию положительного инотропного эффекта сердечных гликозидов.

Таким образом, блокирование эфферентных путей (ганглии, М-холинореактивные системы) блуждающего нерва устраняет отрицательный хронотропный эффект сердечных гликозидов. В условиях изолированного сердца возможность проведения каких-либо импульсов по преганглионарным нервам исключена. Следовательно, надо думать, что возбуждение к эфферентному постганглионарному волокну поступает непосредственно из самого сердца, т. е. развивается местный рефлекс.

Обсуждение результатов

На основании проведенных нами исследований следует, что в условиях целого организма сердечные гликозиды вызывают отрицательный хронотропный эффект. В этом отношении результаты наших опытов полностью совпадают с наблюдениями других авторов (Траубе, 1851; Акерман, 1872; Кэшни, 1897 и др.). Если этот факт не вызывает сомнения, то в объяснении механизма брадикардии единого мнения не существует.

Многие авторы считают, что сердечные гликозиды оказывают непосредственное влияние на центр блуждающего нерва и тем самым вызывают урежение сокращений сердца. Однако такое утверждение большинства исследователей (Траубе, 1851; Мегавен, 1872; Акерман, 1872; Богоявленский, 1881; Милеев, 1888; Блюменау, 1888; Кэшни, 1897, 1925 и др.) нельзя считать достаточно обоснованным. Дело в том, что основанием для их выводов служили опыты с двусторонней ваготомией. В этих условиях отрицательный хронотропный эффект сердечных гликозидов не наблюдался. В данном случае думать только о центральном действии сердечных гликозидов не представляется возможным, так как при перерезке блуждающих

нервов одновременно прерывается и афферентный путь. Тем самым исключается возможность рефлекторного воздействия испытуемых веществ на сердце.

Опыты Грина и Пилера (1915), в которых глюкозиды прямо воздействовали на центр блуждающего нерва при перфузии головы черепахи, не являются достаточно убедительными, ввиду того, что авторы использовали очень высокие концентрации препарата наперстянки и не повторили своих наблюдений на теплокровных. Наиболее доказательными являются эксперименты Ж. и К. Геймансов (1926), проведенные на собаках с перекрестным кровообращением. Ими было показано, что сердечные глюкозиды не обладают прямым возбуждающим влиянием на центры блуждающих нервов.

Не исключено, что отрицательный хронотропный эффект сердечных глюкозидов может быть связан с их влиянием на эфферентную часть блуждающих нервов или на миокард.

После перерезки блуждающих нервов или применения ганглиоплегических средств брадикардия не развивается. Эти данные, которые согласуются с результатами, полученными другими авторами (Траубе, 1851; Акерман, 1872; Лендле и Пинке, 1951; Буссе и Лендле, 1953; Буссе и Лоеннекен, 1953), позволяют заключить, что сердечные глюкозиды не обладают возбуждающим действием на ганглии сердца, на М-холинореактивные системы или миокард. Это положение подтверждается и данными Закусова (1956), которым было показано, что сердечные глюкозиды (наперстянка, майский ландыш, чернокорка и К-строфантин) затрудняют передачу импульсов с блуждающих нервов к сердцу.

Отрицательный хронотропный эффект сердечных глюкозидов трудно объяснить и сенсibilизацией миокарда к вагусным влияниям или ацетилхолину. Так, Хохензее и Лендле (1949), Лендле, Маркер и Рор (1953) не обнаружили ни усиления эффекта раздражения блуждающего нерва, ни усиления действия ацетилхолина под влиянием сердечных глюкозидов. Ласло (1955) также не наблюдал увеличения эффекта раздражения блуждающего нерва после применения сердечных глюкозидов. Аналогичные выводы можно сделать и из работы Закусова (1956).

Таким образом, урежение сокращений сердца, наблюдаемое при применении сердечных глюкозидов, нельзя объяснить их влиянием на центры или эфферентную часть блуждающих нервов.

Остается допустить, что брадикардия обусловлена рефлекторным воздействием сердечных глюкозидов. Наиболее вероятно, что урежение сокращений сердца возникает по типу кардио-кардиального рефлекса. Такой точки зрения придерживаются Лендле (1949), Хохензее и Лендле (1949), Фукуда (1950), Лендле и Винке (1951), Мелвилл (1952), Буссе и Лоеннекен (1953). Однако их выводы недостаточно обоснованы, так как те вещества, которые они применяли для анализа, угнетают главным образом ганглии сердца, а не рецепторные окончания.

Большой интерес представляют данные Ципфа и Мистерека (1953), которые наблюдали, что после применения больших доз сердечных глюкозидов афферентная импульсация в перерезанном блуждающем нерве увеличивалась. Авторы пришли к выводу, что сердечные глюкозиды сенсibiliзируют механорецепторы сердца. Следовательно, повышенная импульсация в афферентных путях блуждающего нерва при применении сердечных глюкозидов может быть обусловлена не только более энергичными сокращениями миокарда, но и повышенной чувствительностью к ним механорецепторов сердца. Таким образом, хотя прямых доказательств в пользу того, что отрицательный хронотропный эффект сердечных глюкозидов развивается по типу кардио-кардиального рефлекса, не имеется, тем не менее такую возможность следует считать вполне реальной. Аналогичный механизм брадикардии описан для вератрина (Бецольд и Хирт, 1867; Яриш, 1941, 1949; Яриш и Хенце, 1937; Яриш и Рихтер, 1939; Дейвс, 1947; Авиано, Понтин и Шмидт, 1949; Ейххольц, Флекенштейн и Мушавек, 1949; Крамер, 1954 и др.).

Кроме того, существует ряд морфологических работ, свидетельствующих о наличии в сердце чувствительных окончаний. Так, впервые рецепторы в сердце у амфибий и млекопитающих были обнаружены Смирновым (1895). Особенно подробно рецепторы сердца были описаны Догелем (1898). Им было показано, что наибольшее количество чувствительных нервных окончаний имеется в эпикарде, а также в эндокарде сердца. Позднее наблюдения Смирнова и Догеля были подтверждены другими исследователями (Михайлов, 1909, 1912; Лаврентьев, 1929; Ноунидс, 1935; Выропаев, 1948; Хабарова, 1952 и др.).

Известно, что отрицательный хронотропный эффект сердечных глюкозидов развивается не только в условиях целостного организма, но и на изолированном сердце (Хедбом, 1898; Бок, 1898; Бочаров, 1904; Чуевский, 1907; Зильберберг, 1908; Кравков, 1933). Эти наблюдения были подтверждены и в настоящей работе. При этом возник вполне естественный вопрос о механизме брадикардии, возникающей при применении сердечных глюкозидов в условиях изолированного сердца. Было показано, что при сочетании гексония с глюкозидами урежение сердечных сокращений не развивается. Это позволяет исключить влияние сердечных глюкозидов и на М-холинореактивные системы сердца. Следовательно, остаются две возможности. Отрицательный хронотропный эффект сердечных глюкозидов может быть связан с возбуждением ганглиев сердца или со стимуляцией рецепторных окончаний тех нейронов, которые участвуют в образовании местных рефлексов.

В исследованиях Закусова (1956) было показано, что у децеребрированных кошек сердечные глюкозиды угнетают и даже полностью блокируют передачу возбуждения с блуждающих нервов на сердце. Как показал проведенный анализ, угнетение передачи происходит главным образом в интрамуральных ганглиях сердца. Поэтому трудно себе представить, чтобы вещества, угнетающие

передачу возбуждения в ганглиях сердца, могли бы одновременно их возбуждать.

Следовательно, наиболее вероятно, что брадикардия, наблюдаемая при применении сердечных глюкозидов в опытах на изолированном сердце, связана с возбуждением рецепторных окончаний сердца и осуществляется по типу местного рефлекса. В пользу последнего говорят данные Догеля и других авторов. Так, Червова (1955) показала, что среди нейронов внутрисстеночных узлов предсердий имеются афферентные (чувствительные) нервные клетки, участвующие в образовании внутрисстеночных рефлекторных дуг.

Таким образом, наиболее вероятно, что отрицательный хронотропный эффект сердечных глюкозидов в условиях целого организма развивается по типу кардио-кардиального рефлекса; на изолированном сердце возможно осуществление этого эффекта по принципу местного рефлекса, который в целом организме, по-видимому, не проявляется.

ВЫВОДЫ

1. В механизме отрицательного хронотропного действия сердечных глюкозидов важное значение имеет рефлекторный компонент.

2. Урежение сокращений сердца при действии сердечных глюкозидов в обычных условиях возникает по типу кардио-кардиального рефлекса. Однако при некоторых условиях (изолированное сердце) брадикардия может возникать по типу местного рефлекса.

3. Сердечные глюкозиды не оказывают влияния на частоту сокращений сердца с других рецепторных полей (каротидного синуса, легких, кишки, почки и задней конечности).

On Reflex Component in the Action of Glucosides

Chang Kay-E

The lack of uniform opinion as to the mechanism of development of negative chronotropic effect of cardiac glucosides makes it necessary to study the influence of reflex component in the effect of these drugs.

The disappearance of bradycardia under the effect of ganglionic drugs (pachicarpine, sparteine, procaine) proves the reflex nature of the mechanism of bradycardia development.

The stability of cardiac rhythm in perfusion with glucoside dilutions humorally isolated organs (carotid sinus, intestines, kidneys, legs, lobes of the lung) gives the opportunity to suggest the existence of cardio-cardiac reflex.

In isolated heart the development of bradycardia due to cardiac glucosides is accounted for by the development of local reflex in the intramural ganglia. The existence of such a reflex is proved by its disappearance under the effect ganglio-blocking drugs.

16 гл. дзе К. С. Деятельно
собак, лишенных з
обонятельного Тезис 15-
стр. 2.
Аламович Н. А. В
у лягушек. Тр. Ин-та мозга
Агафонов В. Г. Тормоз
болевого раздражения. Ж
Карапетьяни Э. Ш. В
рених органов. М.—Л.
Адриайнен О. А. Ис
ческих нервов теплокров
Адриайнен О. А. Ис
зов внутренних органов. В
Арбузов С. Я. Антагониз
метическими аминами в де
ночных животных. Физио
Арбузов С. Я. Антагониз
метическими аминами в де
ночных животных. Физио
Арбузов С. Я., Дьяч
логические средства, при
общим охлаждением. В
Аршавский А. А. С
буждающего нерва. Ру
Аршавский А. А. В
мального торможения
Бабичев В. А. Влияние
реф. дисс. М., 1953.
Бабичев В. А. Влияние
Фармакол. и токсикол.
Баранов В. Г. Пы
шени высшей нервной
гипогликемии (Сообщ
673.
Беритов И. С. Учение
скелетной мускулату
Беритов И. С. Возбу
с точки зрения ее на
Тбилисского
Беритов И. ун.
1948
9.

ЛИТЕРАТУРА

- Абуладзе К. С. Деятельность коры больших полушарий головного мозга у собак, лишенных 3 дистантных рецепторов: зрительного, слухового и обонятельного. Тезисы 15-го Международного физиол. конгресса, Л., 1935, стр. 2.
- Адамович Н. А. Влияние переднего мозга на спинномозговые рефлексы у лягушек. Тр. Ин-та мозга им. Бехтерева, 1947, 18, 102.
- Агафонов В. Г. Тормозящее влияние аминазина на центральный эффект болевого раздражения. Журн. невропатол. и психиатр., 1956, 56, 2, 94.
- Айрапетьянц Э. Ш. Высшая нервная деятельность и рецепторы внутренних органов, М.—Л., 1952.
- Андрияйнен О. А. Истериозис при раздражении чувствующих соматических нервов теплокровного животного. ДАН СССР, 1950, 70, 331.
- Андрияйнен О. А. Истериозис при раздражении чувствительных нервов внутренних органов. В кн.: Вопр. физиол. interoцепции, 1952, 1, 50.
- Арбузов С. Я. Антагонизм и синергизм между наркотиками и симпатометическими аминами в действии на центральную нервную систему позвоночных животных. Физиол. журн. СССР, 1946, 32, 695.
- Арбузов С. Я. Антагонизм и синергизм между наркотиками и симпатометическими аминами в действии на центральную нервную систему позвоночных животных. Физиол. журн. СССР, 1948, 34, 645.
- Арбузов С. Я., Дьяченко П. К. и Шанин Ю. Н. Фармакологические средства, применяемые при оперативных вмешательствах под общим охлаждением. Вестн. хирургии, 1955, 7, 60.
- Аршавский А. А. О длительной остановке сердца при раздражении блуждающего нерва. Русск. физиол. журн. 1930, 6, 648.
- Аршавский А. А. Вагусное торможение сердца как выражение пессимального торможения Н. Е. Введенского. Уч. зап. ЛГУ, 1950, 123, 118.
- Бабичев В. А. Влияние новокаина, дикаина, совкаина на организм. Автореф. дисс., М., 1953.
- Бабичев В. А. Влияние новокаина, дикаина и совкаина на холинэстеразу. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 3, 37.
- Баранов В. Г., Пышина С. П., Сперанская Е. Н. О нарушении высшей нервной деятельности при экспериментальной инсулиновой гипогликемии (Сообщение I и II). Физиол. журн. СССР, 1948, 34, 665 и 673.
- Беритов И. С. Учение об основных элементах центральной координации скелетной мускулатуры. СПб., 1916.
- Беритов И. С. Возбуждение и торможение в центральной нервной системе с точки зрения ее нейронно-нейропильного строения. Тр. Ин-та физиол. Тбилисского ун-та, 1937, 3, 21.
- Беритов И. С. Общая физиология мышечной и нервной систем. М., 1948.

- Беритов И. С. и Бакурадзе А. Общее торможение при раздражении рецепторов и чувствительных нервов внутренних органов. Тр. Ин-та физиол. Тбилисского ун-та, 1943, 5, 125.
- Блюменау М. О физиологическом и терапевтическом действии *Strophanthus Kombé* как средства сердечного и мочегонного. Дисс., СПб., 1888.
- Богоявленский Н. О фармакологическом и клиническом влиянии цветов ландыша на сердце. Дисс., СПб., 1881.
- Болдырев В. Б. О соотношении между гуморальным и парабактериальным торможением. Тр. Лен. об-ва естествоиспытателей, 1937, 68, 48.
- Бочаров Н. И. О действии различных ядов на сердце теплокровных животных. Русский врач, 1904, 36, 1205.
- Браун В. А. Дипломная работа, цит. по Андриайнен, 1952.
- Бубнов Н. А. и Гейденгайн К. Über Erregungs und Hemmungsvorgänge innerhalb der motorischen Hirncentren., Pflüg. Arch., 1881, 26, 137.
- Бугославский В. О. Кривые мышечной усталости у человека под влиянием различных условий. Дисс., СПб., 1891.
- Булыгин И. А. Кортикальная дифференциация интероцептивных импульсов с желудка и двенадцатиперстной кишки. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1941, 2, 173.
- Булыгин И. А. О влиянии интероцепторов на функции церебро-спинальной нервной системы. Тр. ВММА, 1949, 17, 63.
- Быков К. М. и Курцин И. Т. Кортико-висцеральная теория патогенеза язвенной болезни. М., 1949.
- Вальдман А. В. Влияние наркотиков, аналептиков и холинэргических веществ на течение коленного рефлекса. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 6, 6.
- Вальдман А. В. Влияние наркотиков, аналептиков и холинэргических веществ на мигательный рефлекс при раздражении различных рецептивных зон. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 5, 10.
- Вальдман А. В. Влияние аналептиков и аналептиков на торможение спинномозгового рефлекса при интероцептивном раздражении. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 6, 6.
- Вальдман А. В. Влияние наркотиков и аналептиков на лабильность рефлекторных центров спинного мозга. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 2, 12.
- Вальдман А. В. Влияние аналептиков на процессы торможения в центральной нервной системе при раздражении внутренних органов. Автореф. дисс., Л., 1957.
- Вальдман А. В. О лабильности рефлекторных центров спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1957, 43, 497.
- Вальдман А. В., Закусов В. В. О влиянии тубокурарина, ацетилхолина и прозерина на трансформацию импульсов в нервно-мышечных синапсах. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 4, 4.
- Введенский Н. Е. О соотношении между возбуждением и торможением при тетанусе (1886). Избр. произв. АН СССР, 1950, т. I, 146.
- Введенский Н. Е. Продолжительное раздражение чувствующего нерва и его влияние на деятельность центральной нервной системы (1912). Полн. собр. соч., 1953, т. 4, 340.
- Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз (1901). Избр. произв. АН СССР, 1956, т. 2.
- Верзилова О. В. и Магницкий А. Н. К вопросу о влиянии сеченовского торможения на собственный ритм спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1948, 34, 465.
- Ветюков И. А. О механизме «истеризиса». Науч. бюлл. ЛГУ, 1949, 24, 42.
- Виноградова М. И. Интероцептивное влияние на симпатическую иннервацию скелетной мускулатуры. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1950, 12, 329.
- Вишневский А. В. и Вишневский А. А. Новокаиновая блокада и масляно-бальзамические повязки как метод патогенетической терапии. М., 1952.
- Воликов А. А., Филин В. И. Современные виды общего обезболивания при операциях на органах брюшной полости. Вестн. хирургии, 1956, 8, 3.

- Волкова И. Н. О значении ацетилхолина в развитии центрального торможения. Физиол. журн. СССР, 1951, 37, 422.
- Волкова И. Н. О роли ацетилхолина в развитии центрального торможения. Физиол. журн. СССР, 1954, 40, 691.
- Волкова И. Н. и Кибяков А. В. О гуморальной переносимости торможения в спинном мозгу лягушки. Физиол. журн. СССР, 1949, 35, 380.
- Воронцов Д. С. О торможении нервного импульса анодом и усилении его катодом кратковременного тока. Физиол. журн. СССР, 1952, 38, 179.
- Выропаев Д. И. Нервные регуляторные аппараты сердца человека и их изменения при туберкулезе легких. В кн.: Морфолог. чувств. иннерв. внутр. органов. М., 1948, 35.
- Галенко В. Е. Серпазил (обзор иностранной литературы). Журн. невропатол. и психиатр., 1956, 56, 344.
- Галенко В. Е., Осберг И. Ю., Робинер Н. С. и Френкель Г. М. Клинико-электрофизиологические исследования психических больных при лечении аминазином. Журн. невропатол. и психиатр., 1956, 56, 300.
- Галкин В. С. О значении рецепторных аппаратов для работы высших отделов нервной системы. Арх. биол. наук, 1933, 33, 1—2, 27.
- Галкин В. С. Краткий очерк теории наркоза. Л., 1953.
- Гедеванишвили Д. М. Исследования по корковому торможению. Тр. Ин-та физиол. Тбилисского ун-та, 1943, 5, 39.
- Гельгорн Э. Регуляторные функции автономной нервной системы. М., 1948.
- Гершун Г. В. О центральной симпатической регуляции деятельности нервно-мышечного прибора. Русск. физиол. журн., 1930, 13, 667 и 680.
- Гершун Г. В. и Тонких А. В. Электрическое проявление деятельности разных отделов центральной нервной системы кошки во время сна и бодрствования. Тр. Физиол. ин-та им. И. П. Павлова, 1949, 3, 11.
- Голиков Н. В. Следовые реакции нервной системы в зависимости от величины предшествовавшего им раздражения. Тр. Лен. об-ва естествоиспыт., 1927, 57, 2, 52.
- Голиков Н. В. и Киселев П. А. О механизме тормозящих влияний межточного мозга на спинальные центры. Тр. Физиол. ин-та ЛГУ, 1937, 18, 15.
- Григорьев М. С. и Аничков М. Н. Опыт применения в хирургии отечественных препаратов курареподобного действия в сочетании с интра-трахеальным наркозом. Вестн. хирургии, 1953, 73, 12.
- Гублер Е. В. Наркоз с охлаждением у животных. Физиол. журн. СССР, 1955, 837.
- Гузеев О. Е. и Закусов В. В. Новый аппарат для измерения скрытого периода рефлекторных реакций. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 4, 54.
- Данилевский А. Я. Исследования над спинным и головным мозгом лягушки и частью высших животных. Военно-мед. журн., 1866, т. 96, 20, 103, 247; т. 97, 32.
- Данилевский А. Я. Исследования действия морфия на центральную нервную систему лягушки и высших животных. Военно-мед. журн., 1867, 100, 1.
- Данилевский В. Я. Исследования по физиологии головного мозга. Моск. мед. газета, 1876.
- Данилова Л. К. и Склярчик Е. Л. Влияние интероцептивных раздражений на сердечную деятельность при истеролизисе. В кн.: Вопр. физиол. интероцепции, 1952, 1, 202.
- Дерябин В. С. Влияние повреждения гипоталамической области на высшую нервную деятельность. Физиол. журн. СССР, 1946, 32, 533.
- Дионесов С. М. К вопросу о влиянии ноцицептивных раздражений на судорожное действие стрихнина. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 1, 33.
- Догель И. М. Влияние музыки на человека и животных. Казань, 1888.

- Догель А. С. Die sensiblen Nervenendigungen in Herzen und den Blutgefäßen der Säugethiere. Arch. mikr. Anat., 1898, 52, 44.
- Егоров В. И., Кашменский Ю. М. и Пономарев П. В. Изменения функций сердечно-сосудистой системы и почек при гипотермии. Экспер. хир., 1956, 3, 24.
- Закусов В. В. Сравнительное действие некоторых наркотических веществ на разные отделы центральной нервной системы. Фармакол. и токсикол., 1939, 2, 5, 31.
- Закусов В. В. О влиянии коразола и кордиамина на процессы торможения в центральной нервной системе при болевых раздражениях. Фармакол. и токсикол., 1943, 6, 5, 22.
- Закусов В. В. О механизме изменения способности центральной нервной системы к суммации импульсов при действии морфина. Фармакол. и токсикол., 1943, 6, 3, 10.
- Закусов В. В. Действие анальгезирующих веществ на торможение центральной нервной системы при болевых раздражениях. Фармакол. и токсикол., 1943, 6, 6, 12.
- Закусов В. В. Влияние некоторых аналептиков на сеченовское торможение. Фармакол. и токсикол., 1945, 8, 5, 3.
- Закусов В. В. Экспериментальные данные по фармакологии центральной нервной системы. Л., 1947.
- Закусов В. В. Фармакология нервной системы. Медгиз, 1953.
- Закусов В. В. Влияние сердечных гликозидов на передачу импульсов с блуждающих нервов на сердце при экспериментальном миокардите. Докл. на XX международном конгрессе физиол. ■ Брюсселе. Изд. АМН СССР, 1956, 248.
- Закусов В. В. и Созина М. К. Влияние некоторых лекарственных веществ на передачу центральных импульсов к органам кровообращения. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 4, 28.
- Закусов В. В. и Созина М. К. Влияние некоторых лекарственных веществ на передачу центральных импульсов к сердцу. Фармакол. и токсикол., 1954, 17, 1, 3.
- Зильберберг Л. А. О действии периплоцина, дигалина и строфантина на вырезанное сердце теплокровных животных. Русский врач, 1908, 7, 1192.
- Зимкин Н. В. О функциональной структуре рефлекса. Физиол. журн. СССР, 1946, 32, 175.
- Зимкин Н. В. и Медведев В. И. О регуляции головным мозгом функционального состояния спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 129.
- Зимкин Н. В. О регуляции головным мозгом функционального состояния спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 147.
- Иванов Н. А. О действии ядов на организм в зависимости от различного состояния нервной системы. Дисс., СПб., 1901.
- Кабанов А. Н. К вопросу о механизме центральных влияний на моторный нейрон. Докл. VII Всесоюзн. съезда физиол., биохим. и фармакол., 1947, 155.
- Каверина Н. В. Влияние некоторых химических веществ на рефлексы с внутренних органов. Автореф. дисс., Л., 1953.
- Каверина Н. В. и Хаяутин В. М. О прямом влиянии новокаина, введенного в кровяное русло, на центральную нервную систему. Сообщение I. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1954, 10, 49.
- Каверина Н. В. ■ Хаяутин В. М. О прямом влиянии новокаина, введенного в кровяное русло, на центральную нервную систему. Сообщение II. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1954, II, 14.
- Канторович И. Н. О влиянии некоторых местноанестезирующих веществ на парасимпатическую иннервацию сердца. Тр. Киргизского мед. ин-та, 1950.
- Канторович И. Н. Изменение характера сокращений и возбудимости мышц лягушек под влиянием новокаина. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1953, 2, 29.

- К а р а с и к В. М. Фармакологическая характеристика холинэргической и адренэргической структур организма. Усп. совр. биол., 1946, 21, 1, 1.
- К а р а с и к В. М. и Т и х о н о в а Е. С. О холинонегативном действии новокаина. Фармакол. и токсикол., 1941, 4, 2, 16.
- К а р п о в и ч О. А. Возбудимость мышечной и нервной систем при переохлаждении и восстановлении организма. Автореф. дисс., Омск, 1950.
- К в а с о в Д. Г. Функциональная резистентность нервной ткани и ее отношение к лабильности. Физиол. журн. СССР, 1948, 34, 470.
- К в а с о в Д. Г. Новые данные о функциональной устойчивости нервной системы и мышцы. Физиол. журн. СССР, 1952, 38, 226.
- К и р з о н М. В., К о л ь с О. Р. и Ц у к е р м а н А. М. О раздражающем и блокирующем проведении нервных импульсов под влиянием новокаина. Тр. АМН СССР, 1951, 12, 137.
- К и с е л е в П. А. Об участии цереброспинальной и симпатической нервной системы в механизме сеченовского торможения. Уч. зап. ЛГУ, № 123, серия биол. наук, 1950, 22, 253.
- К о м и с с а р е н к о В. П. О некоторых особенностях обмена углеводов в центральной нервной системе. Врач. дело, 1953, 1, 5.
- К р а в к о в Н. П. Основы фармакологии. Л., 1933.
- К р а в к о в С. В. Взаимодействие органов чувств. М., 1948.
- К р и д Р., Д е н н и - Б р о у н Д., И к к л с И., Л и д д е л Е. и Ш е р - р и н г т о н Ч. Рефлекторная деятельность спинного мозга. Биомедгиз, М.-Л., 1935.
- К р у г л и к о в а - Л ь в о в а Р. П. Сравнительное исследование влияния промедола и морфина на рефлексы с внутренних органов. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 3, 8.
- К р у г л о в Н. А. Влияние анальгезирующих веществ на лабильность и некоторые другие функциональные характеристики нервного центра. Автореф. дисс., Л., 1955.
- К у п р и я н о в П. А., У в а р о в Б. С., Г у б л е р Е. В., А к и м о в Г. А., Ф е д о р о в а И. А., С а в ч е н к о А. И. Проблема искусственной гипотермии в хирургии сердца. Клин. мед., 1956, 10, 3.
- К у ч и н с к и й Е. П. К вопросу о хеморецепторах серозной оболочки желудка и возбуждение скелетной мускулатуры. Тр. Кишиневского мед. ин-та, 1950, 2, 40.
- Л а б о р и А., Г ю г е н а р П. Гибернотерапия (искусственная зимняя спячка) в медицинской практике. Медгиз, 1956.
- Л а в р е н т ь е в Б. И. Experimentell-morphologische Studien über den feinen Bau des autonomen Nervensystems. Ztschr. mikr. Anat. Forsch., 1929, 18, 233.
- Л а п и ц к и й Д. А. Снятие ингаляционного наркоза постоянным током. Арх. биол. наук, 1936, 1, 41.
- Л а т м а н и з о в а Л. В. Закономерности Введенского в электрической активности возбудимых единиц. Л., 1949.
- Л е б е д е в В. П. Влияние нейроплегических веществ на различные отделы облегчающих и тормозящих областей мозгового ствола. Тезисы Всесоюз. совещания фармакологов. Рига, 1957, 72.
- Л е в и т и н а Г. А. Феномен сеченовского торможения у теплокровных. Арх. биол. наук, 1940, 2, 95.
- Л е в и т и н а Г. А. и М а г н и ц к и й А. Н. Влияние сеченовского торможения на собственный ритм спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1948, 34, 355.
- Л е г о с т е в Б. И. Влияние сульфаниламидных препаратов на действие некоторых анальгезирующих средств. Автореф. дисс., Л., 1949.
- Л е г о с т е в Б. И. К фармакологии промедола. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 4, 20.
- Л е г о с т е в Б. И. и С о з и н а М. К. Фармакология фенадона. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 4, 32.
- Л и с и ц а С. М., С а р к и с о в С. Г. и С е р е й с к и й М. Х. Влияние кардиозола, камфоры и инсулина на биоэлектрическую деятельность

- коры и подкорковых образований большого мозга. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1947, 4, 262.
- М а й с т р а х Е. В. К теории холодового наркоза. Автореф. дисс., Л., 1955.
- М а к а р о в П. О. Парабиоз нервных центров спинного мозга. Журн. эксп. биол. и мед., 1926, 6, 88.
- М а т к е в и ч Ф. О действии алкоголя, стрихнина и опия на центры, задерживающие отраженные движения ■ мозгу лягушки. Мед. вестн., 1864, 1—4.
- М а ш к о в с к и й М. Д. Фармакологические свойства аминазина и других препаратов фенотиазинового ряда. Журн. невропатол. и психиатр., 1956, 56, 81.
- М а ш к о в с к и й М. Д. и И щ е н к о В. И. Фармакологические свойства нового болеутоляющего средства — промедола. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 4, 11.
- М а ш к о в с к и й М. Д. и К р у г л и к о в а - Л ь в о в а Р. П. К фармакологии фенадона — нового болеутоляющего средства. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 4, 29.
- М а ш к о в с к и й М. Д., Л и б е р м а н С. С. и П о л е ж а е в а А. И. К фармакологии аминазина. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 1, 14.
- М е р к у л о в а О. С. Интероцепторы и скелетная мускулатура. В кн.: Вопр. физиол. интероцепции, 1952, 1, 323.
- М и л е е в Ф. Ф. Материалы для фармакологии *seminum strophanthi* Kombé. Дисс., СПб., 1888.
- М и х а й л о в С. Микроскопическое строение ганглиев солнечного сплетения и других ганглиев пограничного ствола симпатического нерва. Неврол. вестн., 1909, 16, 320.
- М и х а й л о в С. Морфология нервного аппарата сердца. Неврол. вестн., 1912, 19, 1.
- Н а в я ж с к и й Г. Л. Учение о шуме. М., 1948.
- О р б е л и Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Л., 1935.
- О р б е л и Л. А. Современное состояние учения о боли. Военно-мед. сборник, 1946, 3, 2.
- О р б е л и Л. А. Об афферентных системах. В кн.: Вопросы высшей нервной деятельности, 1949, 379.
- П а в л о в И. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга (1927). Полн. собр. соч., 1947, т. 4.
- П а н к р а т о в М. А. Учение И. М. Сеченова о торможении. Изв. Научн. ин-та им. Лесгафта, 1940, 22, 207.
- П а н к р а т о в М. А. О взаимоотношении болевой и тактильной чувствительности. Физиол. журн. СССР, 1934, 17, 1238.
- П о п о в В. П., Д ь я ч е н к о П. К., Ш а н и н Ю. Н. Первый опыт и перспективы применения гипотермии в хирургической клинике. Вестн. хирургии, 1955, 11, 76.
- П о п о в а Т. В. Влияние гипо- и гипертермии на интероцептивные рефлексы. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1949, 5, 332.
- П о п о в а Т. В. Влияние температурных сдвигов в организме на интероцептивные рефлексы. В кн.: Вопр. физиол. интероцепции, 1952, 1, 484.
- П р а в д и ч - Н е м и н с к а я Т. В. Влияние 0,25% раствора новокаина на активность холинэстеразы и содержание ацетилхолина в верхнем шейном симпатическом узле. Тр. АМН СССР, 1951, 12, 155.
- П р о п п е р - Г р а щ е н к о в Н. И. Значение физиологии рецепторов и органов чувств для физиологии высшей нервной деятельности. Арх. биол. наук, 1941, 63, 3.
- Р а е в с к и й В. С. Влияние раздражения центрального конца блуждающего нерва на спинномозговые рефлексы у кошки. Физиол. журн. СССР, 1938, 24, 750.
- Р а з д о л ь с к и й И. Über die Erregung der Extraspinalen Bewegungssystem in Rückenmark. Ztschr. f. d. Neurol u. Psych., 1923, 86, 24.

- Рева А. Д. Об изменениях функциональных свойств нервных центров спинного мозга при наркозе. Автореф. дисс., Днепропетровск, 1953.
- Робинер Н. С. О локализации соматической чувствительности в коре и зрительном бугре кролика и кошки. Автореф. дисс., М., 1951.
- Робинер Н. С. О локализации соматической чувствительности в коре и зрительном бугре. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1951, 1, 60.
- Рудашевский С. Е. О центральных влияниях в сеченовском торможении. Уч. зап. ЛГУ, № 164, серия биол. наук., 1954, 32, 76.
- Савицкий Н. Н. Частная патология и терапия БОВ. Л., 1941.
- Самойлов А. Ф. О переходе возбуждения с клетки на клетку (1929). Избр. статьи и речи, М.-Л., 1946, 191.
- Самойлов А. Ф. и Киселев М. А. К характеристике центральных процессов угнетения. Журн. эксп. биол. и мед., 1927, 15, 35.
- Саркисов С. А. Биоэлектрические явления большого мозга и вопросы локализации. Тр. Ин-та мозга, 1938, 3—4, 443.
- Саркисов С. А. и Ливанов М. Н. О биоэлектрических явлениях и их локализации в коре большого мозга. Сов. невропатол., психиатр. и психогигиена, 1933, 11, 10, 1.
- Сепп Е. К. История развития нервной системы позвоночных. М., 1949.
- Сеченов И. М. О механизмах в головном мозгу лягушки, угнетающих рефлексы спинного мозга (1863). Избр. труды ВИАМ, 1935, 117.
- Сеченов И. М. Прибавление к учению о нервных центрах, задерживающих отраженные движения. Мед. вестн., 1863, 34—35.
- Сеченов И. М. Еще о центрах, задерживающих отраженные движения лягушки. Мед. вестн., 1864, 41, 385.
- Сеченов И. М. Об электрическом и химическом раздражении чувствующих спинномозговых нервов лягушки. СПб., 1868.
- Сеченов И. М. Zur Frage nach der Einwirkung sensitiver Reize auf die Muskelarbeit des Menschen. Le physiol. russe, 1903—1904, 3, 41—45, 56.
- Симонов Л. Цит. по Панкратову М. А., 1940.
- Смирнов А. Е. О чувствительных нервных окончаниях в сердце амфибии и млекопитающих. Неврол. вестн., 1895, 3, 47.
- Смирнов А. И. Сердце как неоднородная возбудимая система. VII Всесоюзн. съезд физиол., биохим., фармакол., М., 1947, 547.
- Смирнова Е. В. Изменение некоторых фосфорных фракций симпатического ганглия в зависимости от его функционального состояния. Биохимия, 1952, 17, 432.
- Созина М. Г. Фармакология лидола. Автореф. дисс., Л., 1952.
- Старков П. М. Рефлекторные регуляции при острой гипотермии. Тр. 26-го Всесоюзн. съезда хирургов, М., 1956, 59.
- Стрельцов В. В. К вопросу о влиянии симпатической нервной системы на центральную нервную систему. Арх. биол. наук, 1931, 31, 263.
- Сюй Бин. Фармакология промедола. Автореф. дисс., Л., 1955.
- Тарханов И. Р. Innervation de l'appareil modérateur du coeur chez la grenouille. Travaux de lab. de M. Marey, 1876.
- Тарханов И. Р. и Пуэльма Г. Note sur l'effet de l'excitation alternative des deux pneumogastrique sur l'arrêt du coeur. Arch. de Physiol., 1875, s. II, 2.
- Толмасская Э. С. О центральных путях перехода висцеральных импульсов. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1948, 25, 15.
- Толмасская Э. С. К механизму координации соматических и висцеральных функций. Автореф. дисс., М., 1949.
- Тонких А. В. Участие симпатической нервной системы в сеченовском торможении. Русск. физиол. журн., 1927, 10, 85.
- Тонких А. В. Новые данные к вопросу о сеченовском торможении. Русск. физиол. журн., 1930, 13, 11.
- Турпачев Т. М. Влияние температуры на осуществление действия ацетилхолина и адреналина на сердце зимнеящего млекопитающего. ДАН СССР, 1948, 60, 1473.

- Турпаев Т. М. Влияние температуры на эффективность действия ацетилхолина. ДАН СССР, 1955, 102, 323.
- Тылевич И. М. Влияние гальванизации головного мозга на течение барбитурового наркоза. В кн.: Механизмы патологических реакций, Медгиз, 1955, 56.
- Ундриц В. Ф. и Засосов Р. А. О действии сверхмощных звуков на ухо животных. Тр. Лен. научно-практ. ин-та по болезням уха, горла, носа и речи, 1935, т. 3.
- Ундриц В. Ф. и Засосов Р. А. К вопросу о звуковой травме. Военно-сан. дело, 1935, 3.
- Уфлянд Ю. М. Взаимоотношения центров и периферии с современной точки зрения. В кн.: Вопросы теории медицины. 1949, 2, 9.
- Уфлянд Ю. М. Процессы возбуждения и торможения в центрах и длительность отдельных стимулов. Уч. зап. ЛГУ, № 123, серия биол. наук, 1950, 22, 239.
- Уфлянд Ю. М. и Шошина Н. А. Оптимум и пессимум длительности отдельного стимула. Физиол. журн. СССР, 1937, 23, 187.
- Ухтомский А. А. О зависимости кортикальных двигательных эффектов от побочных центральных влияний (1911). Собр. соч., 1950, 1, 31.
- Ухтомский А. А. О современном положении школы Н. Е. Введенского. Собр. соч., 1951, 11, 117.
- Фельбербаум И. М. Рецепция матки при истерии. В кн.: Вопр. физиол. interoцепции, 1952, 1, 515.
- Франкштейн С. И. Рефлексы патологически измененных органов. М., 1951.
- Хабарова А. Д. О чувствительной иннервации сердца человека и некоторых млекопитающих. Тр. Ин-та физиол. им. И. П. Павлова, 1952, 1, 552.
- Харкевич Д. А. Влияние ганглионарных и наркотических веществ на передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии при разных частотах раздражения преганглионарного ствола. Автореф. дисс., Л., 1953.
- Харкевич Д. А. Влияние некоторых наркотиков на передачу возбуждения при разных частотах раздражения преганглионарного ствола. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 1, 3.
- Харкевич Д. А. К вопросу о ганглиоплегических свойствах аминазина и мепазина. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1957, 2, 58.
- Хаунина Р. А. К фармакологии симпатолитина. В кн.: Фармакология новых лекарственных средств, Л., 1953, 67.
- Червова И. А. Иннервация левого предсердия. ДАН СССР, 1955, 103, 709.
- Червова И. А. О нервных аппаратах правого предсердия. ДАН СССР, 1955, 103, 321.
- Черниговский В. Н. Интероцепторы и скелетная мускулатура. Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 657.
- Черниговский В. Н. Интероцепторы. Тр. ВММА, 1949, 17, 395.
- Черкес В. А. Различные проявления тормозного процесса в центральной нервной системе теплокровных. Вопр. физиологии, 1951, 1, 30.
- Черкес В. А. Торможение спинномозгового рефлекса при раздражении различных отделов головного мозга теплокровных. Физиол. журн. СССР, 1952, 38, 33.
- Черкес В. А. К проблеме сеченовского торможения. Вопр. физиологии, 1954, 8, 13.
- Черкес В. А. О развитии торможения в спинном мозгу после его половинчатой перерезки при раздражении разных отделов головного мозга. Физиол. журн. СССР, 1954, 40, 167.
- Черкес В. А. Изменение двигательного рефлекса при раздражении половатого тела. Вопр. физиологии, 1954, 7, 38.
- Четвериков Н. С. Хлороформный и эфирный наркозы при операциях и их действие на нервную систему. Русская клиника, 1927, 37, 766.
- Чуевский Н. А. К вопросу о влиянии дигиталина (Digitoxinum solubile Cloettae) на кровообращение сердца теплокровных животных. Русский врач, 1907, 9, 294.

- Шамов В. И., Бородин Н. М. Опыт производства крупных оперативных вмешательств в условиях искусственной гипотензии и гипотермии. Вестн. хирургии, 1955, 6, 19.
- Шапалов А. И. Изменение суммационной способности центральной нервной системы при инсулиновой гипогликемии. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 6, 24.
- Шапалов А. И. Влияние фармакологических веществ на передачу возбуждения в разных звеньях рефлекторной дуги при гипотермии. Тезисы Всесоюз. совещания фармакологов. Рига, 1957, 132.
- Шапалов А. И. Влияние гипотермии на рефлекторную передачу и действие наркотических веществ. Вестн. хирургии, 1957, 11, 40.
- Шапалов А. И. Влияние температуры тела на передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии и действие ганглиолитических препаратов. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1957, 8, 71.
- Шишов И. В. К вопросу о действии новокаина на нервную систему. Тр. Свердл. ИЭМ, 1940, 4, 6.
- Шишова С. Н. Исследования кислотных раздражений в комбинации с электрическим раздражением. Работы физиол. лабор. СПб. ун-та, 1907, 183.
- Шлиттер А. А. Изменение рефлекторной кожной раздражительности у лягушки под влиянием длительного раздражения чувствующего нерва. Работы физиол. лабор. СПб. ун-та, 1911, 6, 1.
- Шур Е. И., Бараз Е. А., Винницкая Р. С. и Попов В. И. Влияние новокаиновой блокады на рефлексы с интерорецепторов. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1950, 9, 161.

* * *

- Abdon N. O., Nielsen N. A. The Localisation of the Cardio-inhibitory Vagal Effect Caused by Digitalis. Skand. Arch. Physiol., 1938, 78, 1—2.
- Ackermann T. Ueber die physiologischen Wirkungen des Digitalis auf den Kreislauf und die Temperatur. Berliner Klin. Wschr., 1872, 3, 25.
- Adey W. R., Secundo J. P., Livingston R. B. Corticofugal Influences on Intrinsic Brain Stem Conduction in Cat and Monkey. J. Neurophysiol., 1957, 20, 1.
- Adrian E. D. Discharges from Vestibular Receptors in the Cat. J. Physiol., 1943, 101, 389.
- Adrian E. D., Moruzzi G. Impulses in the Pyramidal Tract. Ibid., 1939, 97, 153.
- Alexander R. S. Tonic and Reflex Functions of Medullary Sympathetic Cardiovascular centers J. Neurophysiol., 1946, 9, 205.
- Allen W. Formatio Reticularis and Reticulospinal Tracts, their Visceral Functions and Possible Relationships to Tonicity and Clonic Contractions. J. Wash. Acad. Sci., 1932, 22, 490.
- Allen F. M., Safford E. K. New Proposals in Anesthesia. Anesth. Analg., 1947, 26, 133.
- Allen C. R., Murphy M. A., Meek W. I. The Action of Morphine in Slowing the Heart Rate of Unconditioned Dogs. Anesthesiology, 1945, 6, 149.
- Amassian V. E. Cortical Representation of Visceral Afferents. J. Neurophysiol., 1951, 14, 433.
- Amassian V. E. Organization in Somato-sensory System. Fed. Proc., 1952, 11, 5.
- Amassian V. E. Interaction in the Somato-visceral Projection System. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 371.
- Amassian V. E., Devito R. V. Unit Activity in Reticular Formation and Nearby Structures. J. Neurophysiol., 1954, 17, 575.

- Ammon, Zipf. *Klin. Wochenschr.* 1941, 1176—1177. Цит. по статье Карасика В. М., 1946.
- Andersen M., Nielsen K. Studies on the Renal Function Under Experimental Hypothermy in Rabbits. *Acta Med. Scand.*, 1955, 151, 3, 191.
- Andersson S., Gernandt B. E. Ventral Root Discharge in Response to Vestibular and Proprioceptive Stimulation. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 524.
- Araki F., Otani T. Response of Single Motoneurons to Direct Stimulation in Toad's Spinal Cord. *Ibid.*, 1955, 18, 472.
- Arduini A., Arduini M. G. Effect of Drugs and Metabolic Alterations in Brain Stem Arousal Mechanism. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1954, 110, 76.
- Arduini A., Lairy-Boune G. G. Action de la stimulation électrique de la formation réticulaire du bulbe et des stimulations sensorielles sur ondes strychniques articales chez le chat «encephale isolé.» *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1952, 4, 503.
- Austin G. M. Suprabulbar Mechanisms of Facilitation and Inhibition of Cord Reflexes. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Diss.*, 1952, 30, 196.
- Austin G. M., Jasper H. Diencephalic Mechanisms for Facilitation and Inhibition, *Fed. Proc.*, 1950, 9, 413.
- Austin G. M., McCouch G. P. Presynaptic Component of Intermediary Cord Potential. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 441.
- Aviado D. M., Pontins K. G., Schmidt C. F. The Reflex Respiratory and Circulatory Action of Veratridine on Pulmonary Cardiac and Carotid Receptors. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1949, 97, 420.
- Bach L. M. N. Effect of Bulbar Facilitation and Inhibition on Peripheral Reflex Inhibition. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 259.
- Bach L. M. N. Relationship Between Bulbar Respiratory, Vasomotor and Somatic Facilitatory and Inhibitory Areas. *Am. J. Physiol.*, 1952, 171, 417.
- Bach L. M. N., Magoun H. W. The Vestibular Nuclei as an Excitatory Mechanism for the Cord. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 331.
- Bailey P., Garol H., McCulloch W. Cortical Origin and Distribution of Corpus Callosum and Anterior Commisure in Chimpanze. *Ibid.*, 1941, 4, 564.
- Bárány E. H. Theoretical Note Concerning Action of Drugs on Central Nervous System. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1947, 75, 222.
- Barker S. H., Gellhorn E. Influence of Suppressor Areas on Afferent Impulses. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 133.
- Basmajian I. U., Szatmari A. Effect of Largactil (chlorpromazine) on Human Spasticity and Electromyogram. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1954, 73, 224.
- La Barre J., Bergman F. A propos des effets des paraminobenzoates et du diéthylaminoethanol sur l'excitabilité nerveus sympathique et parasympathique. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, 86, 465.
- Barron D. H., Matthews B. H. Dorsal Root Potentials. *J. Physiol.*, 1938, 94, 27P.
- Baumgarten R., Mollica A., Moruzzi G. Modulierung der Entladungsfrequenz einzelner Zellen der Substantia reticularis durch corticofugale und cerebelläre Impulse. *Pflügers Arch.* 1954, 259, 56.
- Baumgarten R., Mollica A. Der Einfluß sensibler Reizung auf die Entladungsfrequenz kleinhirnabhängige Reticularis Zellen. *Ibid.*, 1954, 259, 79.
- Beecher H. K., McDonough F. K., Forbes A. Similarity of Effects of Barbiturate Anesthesia and Spinal Transection. *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 81.
- Bein H. J., Gross F., Tripod J., Meier R. Experimentelle Untersuchungen über Serpasil (Reserpin), ein neues, sehr wirksames Rauwolfiaalkaloid mit neuartiges zentraler Wirkung. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, 83, 1007.
- Bein H. J. The Action of Rauwolfia Alkaloids on Central Mechanisms. 20. *Congr. Int. Physiol.*, 1956, 455.

- Berard F., Turner M. Electrophysiological and Clinical Aspects of «Neurolisis» and Artificial Hibernation. EEG Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 150.
- Berger F. M. The Pharmacological Properties of 2-methyl-2-n-amyl-4-hydroxy methyl-1,3-dioxolane (Glyketal), a New Blocking Agent of Interneurons. J. Pharm. Exp. Therap., 1949, 96, 213.
- Berger F. M. Spinal Cord Depressant Drugs. Pharm. Rev., 1949, 1, 243.
- Berger F. M., Bradley W. The Pharmacological Properties of α - β -di-hydroxy- γ -(2-methyl-phenoxy)-propane (myanesin). Brit. J. Pharmacol., 1946, 1, 265.
- Berger F. M., Schwartz R. P. Oral «myanesin» in Treatment of Spastic and Hyperkinetic Disorders. JAMA, 1948, 137, 772.
- Bernhard C. G. The Spinal Cord Potentials in Leads from the Cord Dorsum in Relation to Peripheral Source of Afferent Stimulation. Acta Physiol. Scand., 1953, 29, Suppl. 106, 1.
- Bernhard C. G., Widén L. On the Origin of the Negative and Positive Spinal Cord Potentials Evoked by Stimulation of Low Threshold Cutaneous Fibers. Ibid. 1953, 29, Suppl. 106, 42.
- Bernhard C. G., Lindbloom U. F., Ottosson J. O. The Longitudinal Distribution of the Negative Cord Dorsum Potential Following Stimulation of Low Threshold Cutaneous Fibers. Ibid., 1953, 29, Suppl. 106, 170.
- Bernhard C. G., Gray J. A. B., Widén L. The Difference in the Response of Monosynaptic Extensor and Monosynaptic Flexor Reflexes to d-Tubocurarine and Adrenaline Ibid, 1953, 29, Suppl. 106, 73.
- Berry C. M., Karl R. C., Hinsley J. C. Course of Spinothalamic and Medial Lemniscus Pathways in Cat and Rhesus Monkey. J. Neurophysiol., 1950, 13, 149.
- Best C. H., Haeth R. E., Wamshall G. A. The pancreas. Insulin and Glucagon. Ann. Rev. Physiol., 1955, 17, 393.
- Bezold A. V. Untersuchungen über die Innervation des Herzens. Leipzig, 1863.
- Bezold A. V., Hirt L. Ueber die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrin's. Unters. physiolog. Laboratorium in Würzburg, 1867, 1, 73.
- Bhargawa K. P., Borison H. L. Effects of Rauwolfia Alkaloids on Hypothalamic, Medullary and Spinal Vasoregulatory Systems. J. Pharm. Exp. Therap., 1955, 115, 464.
- Bigelow W. G., Lindsay W. K., Greenwood W. F. Hypothermia, its Possible Role in Cardiac Surgery. Ann. of Surg., 1950, 132, 849.
- Boehm R. Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalin. Pflügers Arch., 1872, 5, 153.
- Bock S. Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf das isolierte Säugethierherz. Arch. Exper. Path. u. Pharm., 1898, 41, 158.
- Bodo R. C., Brooks C. McC. The Effects of Morphine on Blood Sugar and Reflex Activity in the Chronic Spinal Cat. J. Pharm. Exp. Therap., 1937, 61, 82.
- de Bodo G. H. The Antidiuretic Mechanism of Morphine and its Mechanism. Ibid., 1944, 82, 74.
- Bogdanski D. F., Udenfriend S. Serotonin and Monoamide Oxidase in Brain. Ibid., 1956, 116, 7.
- Bonvallet N., Dell P., Hiebel G. Tonus Sympathique et activité électrique corticale. EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 119.
- Bonvallet M., Dell R., Hugelin A. Influence de l'adrénaline sur le contrôle réticulaire des activités corticale et spinale. J. Physiol. (Paris), 1954, 46, 262.
- Bonvalet M., Hugelin A., Dell P. Sensibilité comparée du Système réticulé activateur ascendant et du centre respiratoire aux gaz du sang et à l'adrénaline. Ibid., 1955, 47, 651.

- Bonvallet M., Huguier A., Dell P. Milieu interieur et activité automatique des cellules réticulaires mesencephaliques. *Ibid.*, 1956, 48, 403.
- Bovet D., Longo V. E. J. Pharm. Exp. Therap., 1951, 102, 22.
- Boyd J. A., Martin A. R. The End-Plate Potential in Mammalian Muscle. *J. Physiol.*, 1956, 132, 74.
- Bradley P. B. The Effect of Some Drugs on the Electrical Activity of the Brain in the Cat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1953, 5, 471.
- Bradley P. B., Elkes J. The Effect of Amphetamine and d-Lysergic-Acid Diethylamide (LSD 25) on the Electrical Activity of the Brain of the Conscious Cat. *J. Physiol.*, 1953, 120, 13. P.
- Bradley P. B., Elkes J. Effect of Atropine, Hyoscyamine, Physostigmine and Neostigmine on the Electrical Activity of the Brain of the Conscious Cat. *Ibid.*, 1953, 120, 14. P.
- Brand E. D., Harris T. D., Borison H. L., Goodman L. S. The Antiemetic Activity of 10(γ -dimethylaminopropyl)-2-chlorophenothiazine (chlorpromazine) in Dog and Cat. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1954, 110, 86.
- Breckenridge C. G., Hoff H. E. Influence of Morphine on Respiratory Patterns. *J. Neurophysiol.*, 1952, 15, 57.
- Bremer F. «Cerveau isolé» et physiologie du sommeil. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1235.
- Bremer F. Actions des différents narcotiques sur les activités électriques spontanée et réflex du cortex cérébral. *Ibid.*, 1936, 121, 861.
- Bremer F. Différence d'action de la narcose étherique et du sommeil barbiturique sur les réactions sensorielles acoustiques du cortex cérébral: signification de cette différence en ce qui concerne le mécanisme du sommeil. *Ibid.*, 1937, 124, 848.
- Bremer F. Strychnine Tetanus of the Spinal Cord. *The Spinal Cord*, 1953, 73.
- Bremer F., Terzuolo C. Rôle de l'écorce cérébrale dans le processus du réveil. *Arch. Internat. Physiol.*, 1952, 60, 228.
- Brock L. G., Combs J. S., Eccles J. C. The Recording of Potentials from Motoneurons with an Intracellular Electrode. *J. Physiol.*, 1952, 117, 431.
- Brodal A., Torvik A. Cerebellar Protection of Paramedian Reticular Nucleus of Medulla Oblongata in Cat. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 484.
- Brodal A., Rossi G. F. Ascending Fibers in Brain Stem Reticular Formation of Cat. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1955, 74, 68.
- Brodie B. B., Pletscher A., Shore P. A. Possible Role of Serotonin in Brain Function and in Reserpine Action. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 116, 9.
- Brookhart J. M. A Study of Corticospinal Activation of Motor Neurone. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Diss.*, 1950, 30, 157.
- Brooks C. McC., Eccles J. C. A Study of the Effects of Anaesthesia and Asphyxia on the Monosynaptic Pathway through the Spinal Cord. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 349.
- Brooks C. McC., Eccles J. C. Electrical Investigations of the Monosynaptic Pathway through the Spinal Cord. *Ibid.*, 1947, 10, 251.
- Brooks C., Koizumi K. Origin of the Dorsal Root Reflex. *Ibid.*, 1956, 19, 61.
- Brooks C., Koizumi K., Malcolm J. Effects of Changes in Temperature on Reactions of Spinal Cord. *Ibid.*, 1955, 18, 205.
- Brooks C. McC., Goodwin R., Willard H. N. The Effect of Various Brain Lesions on Morphine Induced Hyperglycemia and Excitement in the Cat. *Am. J. Physiol.*, 1941, 133, 226.
- Brooks C. McC., Koizumi K., Siebens A. A. Inhibitory Action of Bulbar and Suprabulbar Reticular Formation on the Spinal Reflex Pathway. *Am. J. Physiol.*, 1956, 184, 497.
- Brown G. L. The Effect of Temperature on the Release of Acetylcholine from Sympathetic Ganglia. *J. Physiol.*, 1954, 124, 26.
- Brown T. G., Cotten M. Responses to Cardio-Vascular Drugs During Extreme Hypothermia. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1954, 110, 8.

- Bruno F., Volta A., Zancetti A. Superamento del blocco atropinico attenuato mediante aumento della frequenza degli impulsi cardiainibitori. Arch. Sci. Biol. (Napoli), 1951, 35, 360.
- Buchtal F., Lindhard J. Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Potentialdifferenzen in der Muskelfasser und im System motorische Endplattmuskelfasser. Scand. Arch. Physiol., 1936, 74, 223.
- Bucy P. C. Studies on the Human Neuromuscular Mechanism II. Effect of Ventromedial Chordotomy on Muscular Spasticity in Man. Arch. Neurol. & Psychiat., 1938, 40, 639.
- Butler T. C. Theories of General Anesthesia. Pharmacol. Rev., 1950, 2, 121.
- Busse W. u. Loennecken S. J. Pharmakologische Beinflussbarkeit reflektorisch-toxischer Digitaliswirkungen (Bradykardie und Erbrechen) über die Herznerwen. Arch. exper. Path. u. Pharm., 1953, 220, 233.
- Busse W. u. Lendle L. Beeinflussung reflektorisch-toxischer Digitaliswirkungen (Bradykardie und Erbrechen) durch Novocain und Ganglienblocker. Arch. Exper. Path. Pharm., 1953, 218, 159.
- Cahn J., Melon J. M. Coeur sous hibernation artificielle. Anesth. Analg., 1954, 9, 533.
- Calson G., McIntosh S. T. Acetylcholine synthesis in the Sympathetic Ganglion J. Physiol., 1939, 96, 277.
- Callaghan J. C., McMillan D. A., Scott J. V., Brigelow W. G. Cerebral Effect of Experimental Hypothermia. Arch. Surg., 1954, 62, 208.
- Cameron G. R. Some Recent Work on Barbiturates. Proc. Roy. Soc. Med., 1939, 32, 309.
- Cazzullo C., Gnareschi A., Reduschi A. Electrical Activity of the Brain in Dogs during Artificial Hibernation. EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 532.
- Chambers W. W., Sprague J. M. Differential Effects of Cerebellar anterior Lobe Cortex and Fastigial Nuclei on Postural Tonus in the Cat. Science, 1951, 114, 324.
- Chambers W. W., Sprague J. M. Functional Localization in the Cerebellum. J. Comp. Neur., 1955, 103, 105.
- Chambers W. W., Sprague J. M. Functional Localization in the Cerebellum. Arch. Neurol. & Psychiat., 1955, 74, 663.
- Chatfield P. O., Lord J. T. Effects of Atropine, Prostigmine and Acetylcholine on evoked Cortical Potentials. EEG Clin. Neurophysiol., 1955, 7, 553.
- Chatfield P. O., Purpura D. P. Augmentation of Evoked Cortical Potentials by Topical Application of Prostigmine and Acetylcholine after Atropinization of Cortex. Ibid, 1954, 6, 287.
- Chou-Luh-Li. The Inhibitory Effect of Stimulation of a Thalamic Nucleus on Neuronal Activity in the Motor Cortex. J. Physiol., 1956, 133, 40.
- Churchill-Davidson H. C., Riccardson A. T. Decamethonium Iodide (C₁₀). Some Observations on its Action Using Electromyography. Proc. Roy. Soc. Med., 1952, 45, 179.
- Combs J. S., Eccles J. C., Fatt P. Excitatory Synaptic Action in Motoneurons. J. Physiol. 1955, 130, 374.
- Cooper S., Adrian E. The Maximum Frequency of Reflex Response in the Spinal Cat. Ibid., 1924, 59, 61.
- Crossland G. M., Elliot K. A., Papino H. M. Acethylcholine Content of Brain during Insulin Hypoglycemia. Am. J. Physiol., 1955, 183, 32.
- Curtis D. R., Eccles J. C., Eccles R. M. Pharmacological Studies on Spinal Reflexes. J. Physiol., 1957, 136, 420.
- Cushny A. R. On the Action of Substances of the Digitalis Series on the Circulation in Mammals. J. Exper. Med., 1897, 2, 233.
- Cushny A. R. Slowing and Block in the Heart under Digitalis in animals. J. Pharm. Exp. Therap., 1925, 26, 1.

- Dasgupta S. R., Mukherjee K. L., Werner G. The Activity of Some Central Depressant Drugs in Acute Decorticate and Diencephalic Preparations. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1954, 97, 149.
- Dauterbande L. *Les gaz toxiques*. Paris. 1933.
- Dawes G. S. Studies on Veratrum Alkaloids. VII. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1947, 89, 325.
- Delaney. Цит. по Иванову Н. А. (1901).
- Dell P., Bonvallet M., Hugelin A. Tonus sympathique adrénaline et contrôle réticulaire de la motricité spinale. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 599.
- De Maar E. W. J. Site and Mode of Action Some Drugs Used in the Treatment of Parkinsonism. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1956, 105, 304.
- Dempsey E. W., Morison R. S., Morison B. R. Some Afferent Diencephalic Pathways Related to Cortical Potentials in the Cat. *Am. J. Physiol.*, 1941, 131, 718.
- Denhoff E., Holden R. H. The Effectiveness of Chlorpromazine (thorazine) with Cerebral Palsied Children. *J. Pediatr.*, 1955, 47, 328.
- Derbyshire A. J., Rempel B., Forbes A., Lambert E. F. The Effects of Anesthetics on Action Potentials in the Cerebral Cortex of the Cat. *Am. J. Physiol.*, 1936, 116, 577.
- De Risio C., Maughi E. Studi sul trattamento farmacologico dell ipertonica muscolare. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.* 1954, 30, 1352.
- Devito R. V., Brusa A., Arduini A. Cerebellar and Vestibular Influences on Deitersian Units. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 241.
- Dickes R., Flamm G. H., Coltera J., Tobin. The Effect of mephenesin on Muscle Tension. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1955, 74, 590.
- Domino E. F. A Pharmacological Analysis of the Functional Relationship Between the Brain Stem Arousal and Diffuse Thalamic Projection Systems *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1955, 115, 448.
- Domino E. F. Differential Drug Effects on EEG Arousal and Recruitment. *EEG, Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 315.
- Domino E. F., Fox K. E., Brody T. M. Pharmacological Actions of a Convulsant Barbiturate (sodium 5 ethyl-5-(1,3-dimethylbutyl) barbiturate). 1. Stimulant and Depressant Effects. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1955, 114, 473.
- Domino E., Unna K., Kerwin J. Pharmacological Properties of Benzazoles. *Ibid.*, 1952, 105, 486.
- Douglas W., Ritchie J. The Conduction of Impulses Through the Superior Cervical and Accessory Cervical Ganglia of the Rabbit. *J. Physiol.*, 1956, 133, 220.
- Downman C. B. B. Cerebral Destination of Splanchnic Afferent Impulses. 1951, 113, 434.
- Downmann C. B. B., Mc Swiney B. A. Reflexes Elicited by Visceral Stimulation in the Acute Spinal Animal. *Ibid.*, 1946, 105, 80.
- Dubesz S., Kertai P., Kokas F., Ludany Gy. Hypothermia hatása a vérnyomás reflektoros önszabályzására. *Kisér. orvostud.*, 1955, 7, 283.
- Dusser de Barenne J., Garol H., McCulloch W. Physiological Neuronography of the Corticostriat Connections. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1942, 21, 246.
- Dusser de Barenne J. G., McCulloch W. S. Sensorimotor Cortex, Nucleus Caudatus and Thalamus Opticus. *J. Neurophysiol.*, 1938, 1, 364.
- Dusser de Barenne J. G., McCulloch W. S. Suppression of Motor Response upon Stimulation of Area 4S of the Cerebral Cortex. *Am. J. Physiol.*, 1939, 126, 482.
- Dusser de Barenne J. G., McCulloch W. S. Suppression of Motor Response Obtained from Area 4 by Stimulation of Area 4S. *J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 311.
- Dusser de Barenne J. G., Ward A. A. Reflex Inhibition of the Knee Jerk from Intestinal Organs. *Am. J. Physiol.*, 1937, 120, 340.

- Eccles J. C. Synaptic Potentials of Motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 87.
- Eccles J. C. The Neurophysiological Basis of Mind. The Principles of Neurophysiology, Oxford, 1953.
- Eccles J. C. The Central Action of Antidromic Impulses in Motor Nerve Fibers. *Pflügers Arch.*, 1955, 260, 385.
- Eccles J. C., Eccles R. M., Fatt P. Pharmacological Investigations on a Central Synapse Operated by Acetylcholine. *J. Physiol.*, 1956, 131, 154.
- Eccles J. C., Eccles R. M., Lundberg A. The Convergence of Monosynaptic Excitatory Afferents on Many Different Species of Alpha Motoneurons. *Ibid.*, 1957, 137, 22.
- Eccles J. C., Fatt P., Koketsu K. Cholinergic and Inhibitory Synapses in a Central Nervous Pathway. *Austr. J. Sci.*, 1953, 16, 50.
- Eccles J. C., Fatt P., Landgren S. Central Pathway for Direct Inhibitory Action of Impulses in Largest Afferent Nerve Fibers to Muscle. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 75.
- Eccles J. C., Fatt P., Landgren S., Winsbury G. J. Spinal Cord Potentials Generated by Volleys in the Large Muscle Afferents. *J. Physiol.*, 1954, 125, 590.
- Eccles J. C., McIntyre A. K. The Effects of Disuse and of Activity on Mammalian Spinal Reflexes. *Ibid.*, 1953, 121, 492.
- Eckard. Ueber den Strychnintetanus während der künstlichen Respiration. *Beitr. z. Anat. u. Physiol.*, 1883, 10.
- Edison A. E. U. Excitation and Inhibition of Spinal Motoneurons (Synaptic Excitation and Inhibition) *Am. J. Physiol.*, 1956, 184, 223.
- Edwards P. Muscle Relaxants in Clinical Practice. *Anaesthesia*, 1948, 3, 160.
- Eichholz F., Fleckenstein A., Muschawek R. Über die Beeinflussung des Bezold-Jarische-Reflex durch intravenös Veratridine Localanästhetica und Antihistaminikörper. *Klin. Wschr.*, 1949, 71.
- Eldred E., Granit R., Merton P. A. Supraspinal Control of Muscle Spindles and its Significance. *J. Physiol.*, 1953, 122, 498.
- Eldred E., Granit R., Holmgren B., Merton P. A. Proprioceptive Control of Muscular Contraction and the Cerebellum. *Ibid.*, 1954, 123, 46 P.
- Essig C., Marshall W. Spreading Cortical Depression. *Fed. Proc.*, 1950, 9, 38.
- Von Euler C., Söderberg U. The Relation Between Gamma Motor Activity and Electroencephalogram. *Experientia*, 1956, 12, 278.
- Evarts E., Landau W., Freygang W., Marshall W. H. Some Effects of Lysergic Acid Diethylamide and Bufotenine on Electrical Activity in the Cat's Visual System. *Am. J. Physiol.*, 1955, 182, 594.
- Fatt P., Katz B. An Analysis of the End-Plate Potential Recorded with an Intracellular Electrode. *J. Physiol.*, 1951, 115, 320.
- Fay T., Smith G. Observations on Reflex Responses During Prolonged Period of Human Refrigeration. *Arch. Neurol. a. Psychiatr.*, 1941, 45, 215.
- Feldberg W. Acetylcholine Synthesis by Tissue of the Central Nervous System. *J. Physiol.*, 1945, 103, 367.
- Feldberg W. The Physiology of Neuromuscular Transmission and Neuromuscular Block. *Brit. Med. J.* 1951, 1, 967.
- Feldberg W. Central and Sensory Transmission. *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 85.
- Finkelman J., Dobin N. Effect of Lissephen on Excitation of the Cortex and Conduction Through the Pyramids. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1949, 109, 323.
- Florey E., McLennan H. The Release of an Inhibitory Substance from Mammalian Brain and its Effect on Peripheral Synaptic Transmission. *J. Physiol.*, 1955, 129, 384.
- Florey E., McLennan H. Effects of Inhibitory Factor (factor I) from Brain on Central Synaptic Transmission *Ibid.*, 1955, 130, 446.

- Foldes F. F. Il fattore comune nel mododi azione dei miorilassanti, contenuti gruppi dell ammonio quaternario. *Minerva Anesthesiol.*, 1954, 20, 429.
- Forbes A., Morison B. R. Cortical Response to Sensory Stimulation under deep Barbiturate Narcosis. *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 112.
- Forbs A., Rappleye W. The Effect of Temperature Changes in the Human Electromyogram. *Am. J. Physiol.*, 1916, 31, 228.
- Foerer G. R., Goldner K. D. Experimental Physiological Studies with Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25). *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1951, 65, 581.
- Forster F., Huertas J. Temporal Lobe Supressor Cortex in Man. *Yale J. Biol. Med.*, 1955, 28, 265.
- Frank K., Fuortes M. G. Unitary Activity of Spinal Interneurons of Cats. *J. Physiol.*, 1956, 131, 424.
- Freeman J., Krasno L. Inhibitory Functions of the Corpus Striatum. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1940, 44, 323.
- French J. D. Brain Lesions Associated with Prolonged Unconsciousness. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1952, 68, 727.
- French J. D., von Amerongen F. K., Magoun H. W. Activating System in the Brain Stem of the Monkey. *Ibid*, 1952, 68, 577.
- French J. D., Hernandez-Peon R., Livingston R. B. Projections from Cortex to Cephalic Brain Stem (reticular formation) in Monkey. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 74.
- French J. D., Magoun H. W. Effects of Chronic Lesions in Central Cephalic Brain Stem of Monkey. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1952, 68, 591.
- French J. D., Verzeano M., Magoun H. W. A Neural Basis of the Anesthetic State. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1953, 69, 519.
- French J. D., Verzeano M., Magoun H. W. An Extralemniscal Sensory System in the Brain. *Ibid*, 1953, 69, 505.
- Freusberg A. Über die Erregung und Hemmung der Tätigkeit der nervösen Centralorgane. *Pflüg. Arch.*, 1875, 10, 174.
- Fuhrman F. A. The Effect of Body Temperature on Drug Action. *Physiol. Rev.*, 1946, 26, 247.
- Fujita S., Jasuhara M., Ogiu K. Studies on Site of Action of Analgesics. The Effect of Analgesics Afferent Pathways of Several Nerves. *Jap. J. Pharmacol.*, 1953, 3, 27.
- Fujita S., Jasuhara M., Jamamoto S., Ogiu K. Studies on Sites of Action of Analgesics. *Ibid*, 1954, 4, 41.
- Fukuda. On the Digitalis Bradycardie. 18 International Physicological Congress. Copenhagen, 1950, 208.
- Fulton J. F. A Textbook of Physiology, 1955.
- Fulton J. F., Liddell E. G. T., Rioch D. Mc. K. The Influence of Unilateral Destruction of the Vestibular Nuclei upon Posture and the Knee Jerk. *Brain*, 1930, 53, 327.
- Funderburk W. H., Case T. J. Effect of Atropine on Cortical Potentials. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1951, 3, 213.
- Funderburk W., Unna K. Sites of Action of Prenderol on the Central Nervous System. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1953, 107, 343.
- Funderburk W., King E. E., Domino E., Unna K. R. Pharmacological Properties of Benzazoles. 2. Sites of Action in the Central Nervous System. *Ibid*, 1953, 107, 344.
- Fuortes M. G. F., Hubel D. H. A Comparison of Flexor and Extensor Reflexes Muscular Origin. *J. Physiol.*, 1956, 132, 446.
- Furusawa K. The Depolarization of Crustacean Nerve by Stimulation or Oxygen Want. *Ibid.*, 1929, 67, 325.
- Gaddum J. H. Recent Work on 5-Hydroxytryptamine and Lysergic Acid Derivatives. XX Congr. Int. Physiol., 1956, 442.
- Gammon C., Churchill J. Effects of Myanesin upon the Central Nervous System. *Am. J. Med. Sci.*, 1949, 217, 193.
- Gänshirt H. The Electrographical Picture of Warm-Blooded Animals Between 18° and 43°C. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1953, 5, 118.

- Garol H. W. The Motor Cortex of the Cat. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1942, 1, 139.
- Garol H. W., Bucy P. Suppression of Motor Response in Man. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1944, 51, 528.
- Gasser H. S., Graham H. T. Potentials Produced in the Spinal Cord by Stimulations of Dorsal Roots. *Am. J. Physiol.*, 1933, 103, 302.
- Gauthier C., Mollica A., Moruzzi G. Physiological Evidence of Localized Cerebellar Projections to Bulbar Reticular Formation. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 468.
- Gellhorn E. Effect of Afferent Impulses on Cortical Suppressor Areas. *Ibid.*, 1947, 10, 125.
- Gellhorn E. Hypothalamic-Cortical System in Barbiturate Anesthesia. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1953, 93, 434.
- Gellhorn E., Nakao H., Redgate E. S. The Influence of Lesions in the Anterior and Posterior Hypothalamus on tonic and phasic Autonomic Reactions. *J. Physiol.*, 1956, 131, 402.
- Gerard R. W. The Response of Nerve to Oxygen Lack. *Am. J. Physiol.*, 1930, 92, 498.
- Gernandt B. E. The Effect of Vestibular Stimulation on the Activity of the Primary Motoneuron of the Spinal Cord. *Acta Physiol. Scand.*, 1952, 27, 169.
- Gernandt B. E., Thulin C. A. Vestibular Connections of the Brain Stem. *Am. J. Physiol.*, 1952, 171, 121.
- Gernandt B. E., Thulin C. A. Vestibular Mechanism of Facilitation and Inhibition of Cord Reflexes. *Ibid.*, 1953, 172, 653.
- Gernandt B. E., Thulin C. A. Effect of Vestibular Nerve Section upon the Spinal Influence of the Bulbar Reticular Formation. *Acta Physiol. Scand.*, 1955, 33, 120.
- Gernandt B. E., Thulin C.-A. Reciprocal Effects upon Spinal Motoneurons from Stimulation of Bulbar Reticular Formation. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 113.
- Gesell R. A Neurophysiological Interpretation of the Respiratory Act. *Erg. Physiol.*, 1940, 43, 477.
- Giaja J. La physiologie de la profonde hypothermie et ses perspectives. *Rev. path. gén. et compar.*, 1955, 55, 690.
- Ginzler F. A., Klupp H., Storman H., Werner G. Hemmung des Pattellarsehnenreflexes durch Zentral und peripherwirkende Stoffe. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1953, 218, 308.
- Glaviano V. V., Wang S. C. Dual Mechanism of Anti-emetic Action 10 (γ -dimethylaminopropyl)-2-chlorophenothiazine hydrochloride (chlorpromazine) in Dogs. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1955, 114, 358.
- Glick D. Effects of Temperature on Activity of Cholinesterase. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, 40, 140.
- Gloor P. Autonomic Functions of the Diencephalon. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1954, 71, 773.
- Goetzee T., Zaimis B. The Influence of Lowered Body Temperature on the Action of Certain Drugs. *J. Pharm. a. Pharmac.*, 1955, 7, 497.
- Goodman L., Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics., 1955.
- Goodman L., Hart N. Further Studies on the Central Nervous System Action of Benzimidazole. *Fed. Proc.*, 1944, 3, 73.
- Goodman L., Gilman A., Hart N. Preliminary Investigations on the Pharmacology of Benzimidazole. *Ibid.*, 1943, 2, 80.
- Graham Brown T. Quart. *J. Exp. Physiol.*, 1915, 9, 81. Цит. по Беритову, 1948.
- Granit R. Reflex Rebound by Post-Tetanic Potentiations. Temporal Summation-Spasticity. *J. Physiol.*, 1956, 131, 32.
- Granit R., Kaada B. R. Influence of Stimulation of Central Nervous Structures on Muscle Spindles in Cat. *Acta Physiol. Scand.*, 1952, 27, 130.

- Granit R., Ström G. Autogenic Modulation of Excitability of Spinal Ventral Horn Cells. *J. Neurophysiol.*, 1951, 14, 112.
- Granit R., Job C., Kaada B. R. Activation of Muscle Spindles in Pinna Reflex. *Acta Physiol. Scand.*, 1952, 27, 161.
- Granit R., Holmgren B. Two Pathways from Brain Stem to Gamma Ventral Horn Cells. *Ibid*, 1955, 35, 93.
- Granit R., Holmgren B., Merton P. A. The two Routes for Excitation of Muscle and their Subservance to the Cerebellum. *J. Physiol.* 1955, 130, 213.
- Grastyán E., Lissak K., Hasznos T. Analysis of Hypothalamic Reaction Reversal. *Acta Physiol. Hung.*, 1953, 4, 252.
- Grastyán E., Lissak K., Kekesi F. Facilitation and Inhibition of Conditioned Alimentary and Defensal Reflexes by Stimulation of the Hypothalamus and Reticular Formation. *Ibid*, 1956, 9, 133.
- Grastyán E., Lissak K., Szabo J. Cortical Electrical Manifestations of Diencephalic Inhibition. *Ibid*, 1955, 7, 187.
- Grastyán E., Lissak K., Szabo J. Funktionale Zusammenhänge zwischen den Hemmungs- und Aktivierungssystemen des Grosshirns. *Acta Sci. Hung.*, 1956, 6, Suppl. 29.
- Grastyán E., Hasznos T., Lissak K., Molnar L., Ruzsonyi Z. Activation of the Brain Stem System by Vegetative Afferents. *Acta Physiol. Hung.*, 1952, 3, 103.
- Grastyán E., Lissak K., Hasznos T., Molnar L. Some functional properties of hypothalamic inhibition. *Ibid*, 1953, 4, 241.
- Greene C. W., Peeler J. O. The Central Action of Digitalis as Tested by the Cardio-Inhibitory Center. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1915, 7, 591.
- Griffith F. R., Emery F. E., Lockwood I. E. Metabolism of Cats under Chloralose Anesthesia with Special Reference to Oxygen Consumption. *Am. J. Physiol.*, 1941, 131, 561.
- Grosse-Brockhoff F. Kälteschäden. *Handbuch der inneren Medizin*, 1954, 6, 2, 46.
- Grosse-Brockhoff F., Schoedel W. Zur Wirkung der Analeptica auf unterkühlte Tiere. *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 1943, 201, 443.
- Gruber C. M., Kraatz C. R., Copeland J. E., Gruber C. M. The Effect of Diethylaminoethylester of 1-phenyl-cyclopentane-1-carboxylic Acid hydrochloride «Parpanit», on Decerebrate Rigidity, Spinal Reflexes and Skeletal Muscle. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1949, 96, 11.
- Grundfest H. The Augmentation of the Motor Root Reflex Discharge in the Cooled Spinal Cord of the Cat. *Am. J. Physiol.*, 1941, 133, 307.
- Gualtierotti T. Inhibition and Excitation in Spinal Reflex Activity. *J. Physiol.*, 1952, 117, 401.
- Gualtierotti T. The Potential Level of the Spinal Roots During Central Inhibition and Excitation. *Ibid*, 1952, 118, 361.
- Haffner F. Experimentelle Prüfung schmerzstehlender Mittel. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1929, 55, 731.
- Hanbery J., Jasper H. The non-specific Thalamocortical Projection System. *J. Neurosurg.*, 1954, 11, 24.
- Hanbery J., Ajmone-Marsan C., Dilworth M. Pathways of non-specific Thalamo-cortical Projection System. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 103.
- Hardy J. D., Wolff H. G., Goodell H. J. Studies on pain. *J. Clin. Investig.*, 1940, 19, 649.
- Van Harreveld A. Effect of Ether and Pentobarbital on the Polarisation State of Central Nervous Elements. *Am. J. Physiol.*, 1947, 150, 541.
- Van Harreveld A., Feigen G. A. Effects of Some Drugs on the Polarization State of Spinal Cord Elements. *Ibid*, 1950, 160, 451.
- Van Harreveld A., Foster R. J., Fisman G. D. Effect of Diphenylhydantoin Dilantin on Ether and Pentobarbital (Nembutal) Narcosis. *Ibid*, 1951, 166, 718.

- Harrison F., Goth A. Effect of Reserpine on the Hypothalamic Pressor Response. *J. Pharm. Exp. Therap.* 1956, 116, 265.
- Hiedbam K. Ueber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolierte Säugetier Herz. *Scand. Arch. Physiol.*, 1898, 8, 169.
- Hiebel G., Bonvallet M., Dell P. Action de la chlorpromazine (Largactil, 4560 R. P.) au niveau du système nerveux central. *Sem. Hôp.*, Paris, 1954, 30, 2346.
- Heinbecker P., Bartley S. H. Action of Ether and Nembutal on the Nervous System. *J. Neurophysiol.*, 1940, 3, 282.
- Hemingway A. The Effect of Morphine on the Skin and Rectal Temperatures of Dogs as Related to Thermal Polypnea. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1939, 63, 414.
- Hendley C., Hodes K. Effect of Lesions on Subcortically evoked Movement in Cat. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 587.
- Henneman E., Kaplan A., Unna K. A Neurophysiological Study on the Effect of Myanesin (Tolserol) on Motor Systems. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1949, 97, 331.
- Henneman E., Scherrer J. The Effect of α , β -dihydroxy- γ (2-methylphenoxy)—propane (myanesin, Tolserol) on Experimental Spasticity in Cats. *Ibid*, 1949, 97, 133.
- Hernandez-Péon R., Hagbarth K. E. Interaction Between Afferent and Cortically Induced Reticular Responses. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 44.
- Hess W., Akert K. Experimental Data on Role of Hypothalamus in Mechanisms of Emotional Behavior. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1955, 73, 127.
- Hess S. M., Shore P. A., Brodie B. B. Persistence of Reserpine Action After the Disappearance of Drug from Brain: Effect on Serotonin. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1956, 118, 84.
- Heymans J. F. Sur le mécanisme de la bradycardie consecutive à l'injection de digitale, strophantine et cymarine. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1926, 29, 203.
- Himwich H. E., Rinaldi F. An Analysis of the Activating System including its use for Screening Antiparkinson Drugs. *Yale J. Biol. Med.*, 1955—1956, 28, 308.
- Hines M. The Anterior Border of the Monkey's Motor Cortex (*Macaca mullatta*) and the Production of Spasticity. *Am. J. Physiol.*, 1936, 116, 76.
- Hines M. The Motor Cortex. *Bull. Johns. Hopk. Hosp.*, 1937, 60, 313.
- Hoch P. H., Cattell J. P., Pennes H. H. Effects of Mescaline and Lysergic Acid (LSD-25). *Am. J. Psychiat.*, 1952, 108, 579.
- Hodes R., Peacock S. M., Heath R. G. Influence of fore brain on Somatomotor Activity 1. Inhibition. *J. Comp. Neurol.*, 1951, 94, 381.
- Hodgkin A. L. The Ionic Basis of Electrical Activity in Nerve and Muscle. *Biol. Rev.*, 1951, 26, 339.
- Hoff E. C. The Distribution of the Spinal Terminales (boutons) of the pyramidal Tract Determined by Experimental Degeneration. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1932, 111, 226.
- Hoff E. C., Hoff H. E. Spinal Terminations of the Projection Fibres from the Motor Cortex of Primates. *Brain*, 1934, 57, 475.
- Hohensee F., Lendle L. Über die Frage einer Vaguswirkung von Digitalisglykosiden. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1949, 207, 388.
- Holmes G. Introduction to Clinical Neurology. *Edinburg*, 1946.
- Holmes P. E. B., Jenden D. J., Taylor D. B. The Analysis of the Mode of Action of Curare on the Neuro-Muscular Transmission; The Effect of Temperature Changes. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1951, 103, 382.
- Holzbauer M., Vogt M. The Action of Chlorpromazine on diencephalic Sympathetic Activity and on Release of Adrenocorticotrophic Hormone. *Brit. J. Pharm.*, 1954, 9, 402.
- Houde R. W., Wikler A., Irwin S. Comparative Action of Analgesic, Hypnotic and Paralytic Agents on Hindlimbs Reflexes in the chronic Spinal Dogs. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1951, 103, 243.
- Howland B., Lettvin J. J., McCulloch W. S., Pitts W.,

- Wall P. D. Reflex Inhibition by Dorsal Root Interaction. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 1.
- Huertas J., O'Doherty D., Forster F. The Evidence for Suppression from the Temporal Lobe in the Monkey. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1953, 5, 318.
- Hugelin A. Etude comparée de l'activation du système reticulaire activateur ascendant et du système reticulaire facilitateur descendant. *Compt. Rend. Soc., Biol.*, 1955, 149, 1963.
- Hunt C. C. The Reflex Activity of Mammalian Small-Nerve Fibers. *J. Physiol.*, 1951, 115, 459.
- Hunt C. C. Muscle Stretch Receptors; Peripheral Mechanisms and Reflex Function. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1952, 17, 113.
- Hunt C. C. The Effect of Stretch Receptors from Muscle on the Discharge of Motoneurons. *J. Physiol.*, 1952, 117, 359.
- Hunt C. C. Temporal Fluctuations in Excitability of Spinal Motoneurons and its Influence on Monosynaptic Reflex Response. *J. Gen. Physiol.*, 1955, 38, 801.
- Hunt C. C. Monosynaptic Reflex Response of Spinal Motoneurons to Graded Afferent Stimulation. *Ibid*, 1955, 38, 813.
- Hunt C. C., Kuffler S. W. Pharmacology of the Neuromuscular Junction. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1950, 98, 296.
- Hunt C. C., Kuffler S. W. Further Study of Efferent Small—Nerve Fibers to Mammalian Muscle Spindles; Multiple Spindle Innervation and Activity during Contraction. *J. Physiol.*, 1951, 113, 283.
- Hunter A. R., Waterfall J. M. Myanesin in Hyperkinetic States. *Lancet*, 1948, 1, 366.
- Huschke R. Insulin Behandlung neurologischen Schmerzung. *Klin. Wschr.*, 1940, 14, 328.
- Isaacs B. The Influence of Hyoscine and Atropine on Apomorphine Induced Vomiting in Man. *Clin. Sci.*, 1956, 15, 177.
- Jaco N. T., Wood D. R. The Interaction Between Procaine, Cocaine, Adrenalia and Prostigmine on Skeletal Muscle. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1944, 82, 63.
- Jarcho L. W. Excitability of Cortical Afferent Systems during Barbiturate Anesthetics. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 447.
- Jarisch A. Der Einfluß der Vagusauschaltung auf den Blutdruck (Nachweis des Bezold Effektes). *Arch. Kreisl. Forsch.*, 1941, 9, 1.
- Jarisch A. Medicamentöse Beeinflußung von Kälteschäden *Klin. Wschr.*, 1944, 23, 213.
- Jarisch A. Über Blutdrucksenkung durch chemische Detektorstoffe des Bezold-effektes. *Wien. Klin. Wschr.*, 1949, 61, 551.
- Jarisch A., Henze C. Erregung depressorischen Nerven. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1937, 187, 706.
- Jarisch A., Richter H. Der Bezold-effekt eine Vergessene Kreislaufreaktion. *Klin. Wschr.*, 1939, 185.
- Jarisch A., Richter H. Die Kreislaufwirkung des Veratrins. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1939, 193, 347.
- Jarisch A., Richter H. Die Afferentenbahnen des Veratrineffektes in den Herznerven. *Ibid*, 1939, 193, 355.
- Jasper H., Aimon-Marsan C., Stoll J. Cortifugal Projections to the Brain Stem. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1952, 67, 155.
- Jasper H., Naquet R., King E. E. Thalamocortical Recruiting Responses in Sensory Receiving Areas in the Cat. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 99.
- Jenden D. J. The Effect of Drugs upon Neuromuscular Transmission in the Isolated Guinea Pig Diaphragm. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1955, 114, 398.
- Jenden D. J., Kamijo K., Taylor D. B. The Action of Decamethonium on the Isolated Lumbrical Muscle. *Ibid*, 1951, 103, 348.
- Juvenelle A. Observations on Hypothermia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1945, 47, 410.

- K a a d a B. R. Site of Action of Myanesin (mephesisin, tolserol) on the Central Nervous System. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 89.
- K a a d a B. R. Somato-motor, Autonomic and Electrographic Responses to Electrical Stimulation of Rhinencephalic and other Structures in Primates, Cat and Dog. *Acta Physiol., Scand.*, 1951, Suppl. 83, 285.
- K a a d a B. R. Suprasegmental Mechanisms of Posture. XIX Int. Physiol. Congr., 1953, 81.
- K a h a n e F., L é v y J. Sur l'Hydrolyse Diastatique de l'acetylcholine par le sérum. *Compt. rend., Acad.*, 1936, 202, 781.
- K a l o w W., M a y k u t M. O. The Interaction between Cholinesterases and Series of Local Anesthetics. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 116, 418.
- K a t z B. The Transmission of Excitation from Nerve Muscle. XX Congr. Intern. de Physiol., 1956, 223.
- K e l l e r A. D. Generalized Atonia and Profound Dysreflexia Following Transection of the Brain Stem through the Cephalic Pons. *J. Neurophysiol.*, 1945, 8, 275.
- K e n n a r d M. A. *J. Neurophysiol.*, 1944, 7, 127. Цит. по Fulton, 1955.
- K i l l a m K. F., K i n g K i l l a m E. The Action of Lysergic Acid Diethylamine on Central Afferent and Limbic Pathways in the Cat. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 116, 35.
- K i n g E. E. Differential Action of Anesthetic and Multineuronal Blocking Agents upon EEG Arousal and Recruitment Responses Evoked from the Brain Stem. *Fed. Proc.*, 1954, 13, 375.
- K i n g K i l l a m E., K i l l a m K. F. A Comparison of the Effects of Reserpine and Chlorpromazine to those of Barbiturates on Central Afferent Systems in the Cat. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 116, 35.
- K i n g E. E., N a q u e t R., M a g o u n H. W. Action of Pentobarbital on Somatic Afferent Conduction in the Cat with Special Reference to the Thalamic Relay. *Ibid*, 1955, 113, 31.
- K i n g E. E., N a q u e t R., M a g o u n H. W. Alterations in Somatic Afferent Transmission through the Thalamus by Central Mechanism and Barbiturates. *Ibid*, 1957, 119, 48.
- K i n g E. E., U n n a K. R. The Action of Mephesisin and other Interneuron Depressants on the Brain Stem. *Ibid*, 1954, 111, 213.
- K l e y n t j e n s F., K o i z u m i K., B r o o k s C. McC. Stimulation of Suprabulbar Reticular Formation. Effect on Elements of Spinal Reflex Pathway. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1955, 73, 425.
- K o b a j a s h i V., O s h i m a K., T a s a k i Y. Analysis of Afferent and Efferent Systems in Muscle Nerve of the Toad and Cat. *J. Physiol.*, 1952, 117, 152.
- K o e l l a W. Influence of Position in Space on Cerebellar Inhibitory and Facilitatory Effects in the Cat. *Am. J. Physiol.*, 1953, 173, 443.
- K o e l l a W. P., B a l l i n H. N. The Influence of Temperature Changes on the Electrographic Responses to Acoustic and Nociceptive Stimuli in the Cat. *E E G Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 629.
- K o i z u m i K., M a l c o l m J. L., B r o o k s C. Effect of Temperature on Facilitation and Inhibition of Reflex Activity. *Am. J. Physiol.*, 1954, 179, 507.
- K o s t i a l K., V o u k V. B. The Influence of Temperature on the Acetylcholine Output from a Sympathetic Ganglion. *J. Physiol.*, 1956, 132, 239.
- K r a t s c h m e r F. Ueber Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Atmung und Kreislauf Sitz. d. k. Akad. Wien., 1870, 72, 147.
- K r a a t z C. P., Q l u c k m a n M. L. The Action of Barbiturates on the Contractions of Voluntary Muscle. *J. Pharm. Exp., Therap.*, 1954, 111, 120.
- K r a a t z C. P., Q l u c k m a n M. L., S c h i e l d s H. L. The Effect of Thiopental and Pentobarbital on Voluntary Muscle. *Ibid*, 1953, 107, 437.
- K r a m e r M. Zur Differenzierung der Rezeptoren für den Bezold-Jarisch-Reflex. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1954, 223, 148.
- K r e m e r W. Autonomic and Somatic Reactions Induced by Stimulation of the Cingular Gyrus in Dogs. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 371.

- Kuffler S. W., Hunt C. C. The Mammalian Small-Nerve Fibers: a System for Efferent Nervous Regulation of Muscle Spindle Discharge. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 24.
- Kuffler S. W., Hunt C. C., Quilliam J. P. Function of Medulated Small-Nerve Fibers in Mammalian Ventral Roots: Efferent Muscle Spindle Innervation. J. Neurophysiol., 1951, 14, 29.
- Kuffler S. W., Gerard R. W. The Small-Nerve Motor System to Skeletal Muscle. Ibid, 1947, 10, 383.
- Lammers W., The Effect of Ether on the Neuromuscular Block Caused by Succinylcholine. Acta Physiol. et Pharm., 1954, 3, 349.
- Lanberger W., Kolb H. Die Abhängigkeit der Wirkung Muskelkontraktur erregender Pharmaka (Coniin, Azetylcholin, Nikotin) von der Reaktionstemperatur. Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1936, 182, 401.
- Langendorff O. Ueber Reflexhemmung Arch. of Anat. Physiol. (Physiol. Abt.) 1877, 96.
- Larrabee M. G., Edwards C., Ramos J. G. Glucosae Requirement of Sympathetic Ganglia. Fed. Proc., 1951, 10, 79.
- Larrabee M. G., Horrowicz P. Metabolic Substrates in Mammalian Sympathetic Ganglia. Am. J. Physiol., 1955, 183, 637.
- Larrabee M. G., Posternak J. M. Selective Action of Anesthetics on Synapses and Axons in Mammalian Sympathetic Ganglia J. Neurophysiol., 1952, 15, 91.
- Lazlo S. Sziuglykosidak Vagusshatása emlőssziven. Kiserl. Orvostud, 1955, 7, 305.
- Leao A. A. P. Spreading Depression of Activity in the Cerebral Cortex. J. Neurophysiol., 1944, 7, 359.
- Leimdorfer A. An EEG Analysis of the Action of Amidone, Morphine and Strychnine on the Central Nervous System. Arch. int. Pharmacodyn., 1948, 79, 153.
- Leksell L. The Action Potential and Excitatory Effects of the Small Ventral Root Fibers to Skeletal Muscle. Acta Physiol. Scand., 1945, 10, Suppl. 31, 1.
- Lendle L. Zur Frage der Vaguswirkung von Digitalisglykosiden. Arch. exp. Path. Pharm., 1949, 208, 196.
- Lendle L., Mercker H., Rohr. Über die Herzvaguswirkung unter dem Einfluß von Digitalisglykosiden. Ibid, 1953, 219, 352.
- Lendle L., Wienke H. Zur Frage der Sensibilisierung von Vaguswirkungen auf die Herzfrequenz durch Digitalis. Ibid 1951, 213, 373.
- Lergos, Onimus, Physiologie des nervs pneumogastriques. J. D'Anatomie et de Physiologie, 1872, 561.
- Lettvin J. Y., Dell P. C. Positivity in Ventral Horn during Bulbar Reticular Inhibition of Motoneurons. Fed. Proc., 1950, 9, 77.
- Liddell E. G. T., Phillips C. G. Striatal and Pyramidal Lesions in the Cat. Brain, 1946, 69, 264.
- Lindbloom U. F., Ottosson J. O. Localisation of the Structure Generating the Negative Cord Potential evoked by Stimulation of Low Threshold Cutaneous Fibers. Acta Physiol. Scand., 1953, 29, Suppl. 106, 180.
- Lindbloom U. F., Ottosson J. O. Bulbar Influence of Spinal Cord Dorsum Potentials and Ventral Reflexes. Ibid. 1956, 35, 203.
- Lindsley D. B. Brain Stem Influences on Spinal Motor. Activity. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 174.
- Lindsley D. B., Bowen J. W., Magoun H. W. Effect upon the EEG of Acute Injury to the Brain Stem Activating Mechanism. EEG Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 475.
- Lindsley D. B., Schreiner L. H., Knowles W. B., Magoun H. W. Behavioral and EEG Changes Following Chronic Brain Stem Lesions in the Cat. Ibid, 1950, 2, 483.
- Lindsley D. B., Schreiner L. H., Magoun H. W. An Electromyographic Study of Spasticity. J. Neurophysiol., 1949, 12, 197.
- Ling G., Gerard R. The Membrane Potential and Metabolism of Muscle Fibers. J. Cell. Comp. Physiol., 1949, 34, 412.

- Ling G., Woodbury J. W. Effect of Temperature of the Membrane Potential of Frog Muscle Fibers. *Ibid*, 1949, 34, 407.
- Lloyd D. P. C. Activity in Neurons of the Bulbospinal Correlation System. *J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 114.
- Lloyd D. P. C. A Direct Central Inhibitory Action of Dromically Conducted Impulses. *Ibid*, 1941, 4, 184.
- Lloyd D. P. C. The Spinal Mechanism of the Pyramidal System in Cats. *Ibid*, 1941, 4, 525.
- Lloyd D. P. C. The Interaction of Antidromic and Ortodromic Volleys in a Segmental Spinal Motor Nucleus. *Ibid*, 1943, 6, 143.
- Lloyd D. P. C. Facilitation and Inhibition of Spinal Motoneurons. *Ibid*, 1946, 9, 421.
- Lloyd D. P. C. Post-tetanic Potentiation of Response in Monosynaptic Reflex Pathways of the Spinal Cord. *J. Gen. Physiol.*, 1949, 147, 170.
- Lloyd D. P. C., McIntyre A. K. Dorsal Column Conduction of Group I Muscle Afferent Impulses and their Relay through Clarke's Column. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 39.
- Lloyd D. P. C., McIntyre A. K. Monosynaptic Reflex of Individual Motoneurons. *J. Gen. Physiol.*, 1955, 38, 771.
- Lloyd D. P. C., McIntyre A. K. Transmitter Potentiality of Homonyms and Heteronyms Monosynaptic Reflex Connections of Individual Motoneurons. *Ibid*, 1955, 38, 789.
- Lloyd D. P. C., Hunt C. C., McIntyre A. K. Transmission in Fractionated Monosynaptic Spinal Reflex System. *Ibid*, 1955, 38, 307.
- Longo V. G. Acetylcholine, Cholinergic Drugs and Cortical Electrical Activity. *Experientia*, 1955, 11, 76.
- Longo V. G. Effects of Scopolamine and Atropine on Electroencephalographic and Behavioral Reactions due to Hypothalamic Stimulation. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 116, 198.
- Longo V. G., Berger G. P., Bovet D. Action of Nicotine of the «Ganglioplegiques Centraux» on the Electrical Activity of the Brain. *Ibid*, 1954, 111, 349.
- Lorente de No R. Facilitation of Motoneurons. *Am. J. Physiol.*, 1935, 113, 505.
- Lorente de No R. The Summation of Impulses Transmitted to the Motoneurons through Different Synapses. *Ibid*, 1935, 113, 524.
- Lorente de No R. Synaptic Stimulation of Motoneurons as a Local Process. *J. Neurophysiol.*, 1938, 1, 195.
- Lorente de No R. A Study of Nerve Physiology. *Rockefeller Inst. Med. Res.*, 1947, Part I, II.
- Lowenstein O., Sand A. The Mechanisms of the Semicircular Canal. A Study the Responses of Single-Fibre Preparations to Angular Accelerations and to Rotation at Constant Speed. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1940, 129, 256.
- Lowenstein O., Sand A. The Individual and Integrated Activity of the Semicircular Canals of the Elasmobranch Labyrinth. *J. Physiol.*, 1941, 99, 89.
- Luckhardt A. B., Johnson C. A. The Effect of Moderate Doses of Morphine Sulfate on the Reflex Excitability of the Spinal Cord. *Am. J. Physiol.*, 1928, 83, 634.
- McCarty C. S. The Treatment of Spastic Paraplegia by Selective Spinal Chordectomy. *J. Neurosurg.* 1954, 11, 539.
- Macht M. B. Effect of d-amphetamine on Hemicorticate, Decorticate and Decerebrate Cats. *Am. J. Physiol.*, 1950, 163, 731.
- MacLean P. D. The Limbic System and its Hippocampal Formation. *J. Neurosurg.* 1954, 11, 29.
- Magne H., Mayer A., Plantefol L. Recherches sur les actions reflexes produites par l'irritation des voies respiratoires. *Ann. physiol. physicochem. biol.*, 1925, I, 394.
- Magoon H. W. Bulbar Inhibition and Facilitation of Motor Activity. *Science*, 1944, 100, 549.

- Magoun H. W. The Ascending Reticular System and Wakefulness. *Brain Mechanismus & Conscious*, 1954, 1.
- Magoun H. W. An Ascending Reticular Activating System in the Brain Stem. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1952, 67, 145.
- Magoun H. W. The Ascending Reticular Activating System. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1952, 30, 479.
- Magoun H. W. Caudal and Cephalic Influences of the Brain Stem Reticular Formation. *Physiol. Rev.*, 1950, 30, 459.
- Magoun H. W., Rhines R. An Inhibitory Mechanism in the Bulbar Reticular Formation. *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 165.
- Malhotra C. L., Sidhu R. K. The Anti-emetic Activity of Alkaloids of *Rauwolfia Serpentina*. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 116, 123.
- Mann P. J. G., Tennenbaum M., Quastel J. H. Acetylcholine Metabolism in the Central Nervous System. *Biochem. J.*, 1939, 33, 822.
- Marrazzi A., Hart E. R. Cerebral Synaptic Responses to Drugs as Counterparts of Possible Humoral Mechanisms. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1950, 98, 22.
- Marshall W. H. The Effect of Anesthesia on the Responses of Central Sensory Systems. *Am. J. Physiol.*, 1938, 123, 140.
- Marshall W. H. Observations on Subcortical Somatic Sensory Mechanisms of Cats under Nembutal Anesthesia. *J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 25.
- Marshall W. H., Woolsey C. N., Bard P. Cortical Representation of Tactile Sensibility as Indicated by Cortical Potentials. *Science*, 1937, 85, 388.
- Marshall W. H., Woolsey C. N., Bard P. Observations on Cortical Somatic Sensory Mechanisms of Cat and Monkey. *J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 1.
- McCulloch W. S. The Functional Organization of the Cerebral Cortex. *Physiol. Rev.*, 1944, 24, 390.
- McCulloch W. S. Some Connections of the Frontal Lobe Established by Physiological Neuronography. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1948, 27, 95.
- McCulloch W. S. Mechanisms for the Spread of Epileptic Activation of the Brain. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 19.
- McCulloch W. S., Graf C., Magoun H. W. A Cortico-bulbar Reticular Pathway from Area 4 S. *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 127.
- McCulloch W. S., Lettvin J. Y., Pitts W., Dell P. C. An Electrical Hypothesis of Central Inhibition and Facilitation. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1952, 30, 87.
- McLardy T. Diffuse Thalamic Projection to Cortex: an Anatomical Critique. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1951, 3, 183.
- Megavend. Etude de la physiologie expérimentelle; action de la Digitale et de la Digitaline. Paris, 1872. Цит. по А. Р. Cushny, 1897.
- Melville K. J. The Mechanism of the Cardiovascular Action of Digitalis. Observation on the Influence of Flaxedil, Atropin and Vagotomy. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1952, 106, 208.
- Mettler F. A., Ades H. W., Lipman E., Culler E. A. The Extrapyramidal System: an Experimental Demonstration of Functions. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1939, 41, 984.
- Miles B. E., Churchill-Davidson H. The Effect of Hypothermia on the Renal Circulation of the Dog. *Anesthesiology*, 1955, 16, 230.
- Mollika A., Scheibel M., Scheibel A. Limiti alla convergenza d'impulsi centripeti sulle unita reticolari del bulbo e del mesencefalo. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1954, 30, 488.
- Monroe K. K., Heath R. G., Mickel W. A., Miller W. A Comparison of Cortical and Subcortical Brain Waves in Normal, Barbiturate Reserpine and Chlorpromazine Sleep. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, 61, 56.
- Morison R. S., Dempsey E. W., Morison B. R. Cortical Responses from Electrical Stimulation of the Brain Stem. *Am. J. Physiol.*, 1941, 131, 732.

- Morison R., Rioch D. The Influence of the fore-brain on an Autonomic Reflex. *Ibid*, 1937, 120, 257.
- Moruzzi G. Effects of Different Frequencies of Cerebellar Stimulation upon Postural Tonus and Myotatic Reflexes. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1950, 2, 463.
- Moruzzi G. The Physiological Properties of the Brain Stem Reticular System. *Brain Mechanisms & Consciousness*, 1954, 21.
- Moruzzi G., Magoun H. W. Brain Stem Reticular Formation and Activation of the EEG. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 455.
- Moruzzi G., Pompeiano O. Influenze cerebellari crociate sul tono posturale. *Atti. Acad. Naz. Zincei Rend. el Sci. Fis. Nict. Natur.*, 1955, 18, 420.
- Mountcastle V., Henneman E. Pattern of Tactile Representation in Thalamus of Cat. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 85.
- Murphy J., Gellhorn E. Hypothalamic Facilitation of the Motor Cortex. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 58, 114.
- Murphy J., Gellhorn E. The Influence of Hypothalamic Stimulation on Cortically Induced Movements and on Action Potentials of the Cortex. *J. Neurophysiol.*, 1945, 8, 341.
- Nachmansohn D., Hedda M. J. Studies on Choline Acetylase Effects of Aminoacids on the Dialyzed Enzyme Inhibition by L-Ketoacide. *J. Biol.-Chem.*, 1945, 158, 157.
- Nashat F. S., Neil E. The Effect of Hypothermia on Baroreceptor and Chemoceptor Reflexes. *J. Physiol.*, 1955, 127, 59.
- Nashold B. S., Hanbery J., Olszewski J. Observations on the Diffuse Thalamic Projections. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 609.
- Nastuk W. L., Hodgkin A. L. The Electrical activity of Single Muscle Fibers. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1950, 35, 39.
- Naess K. A new Method for the Investigation of the Curarising Effect of some Practical Applications. *Acta Physiol. Scand.*, 1949, 19, 187.
- Naes K. The Effect of Ether Anesthesia on the Function of the Motor End-Plate and on the Contractility of the Muscle Cell. *Acta Physiol., Scand.*, 1949, 19, 350.
- Nickerson M., Goodman L. S. Pharmacological Properties of a new Adrenergic Blocking Agent: N,N-dibenzyl- β -chlorethylamine (Dibenamine). *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1947, 29, 167.
- Niemer W. T., Magoun H. W. Structural Aspects of Inhibitory and Facilitatory Reticulospinal Connections. *Anat. Rec.*, 1947, 97, 358.
- Niemer W. T., Magoun H. W. Reticulo-Spinal Tracts Influencing Motor Activity. *J. Comp. Neurol.*, 1947, 87, 367.
- Nims L., Nulsen F. Interaction of Cerebral Cortex and Cerebellum. *Fed. Proc.*, 1947, 6, 170.
- Nonides S. The Aortic (depressor) Nerve and its Associated Epitheloid Body the Glomus aorticum. *Am. J. Anat.*, 1935, 57, 259.
- Nulsen F. E., Black S. P. W., Drake C. A. Inhibition and Facilitation of Motor Activity by the Anterior Cerebellum. *Fed. Proc.*, 1948, 7, 86.
- Ochs S. Origin of Inhibition from the Motor Cortex. *Am. J. Physiol.*, 1955, 182, 411.
- Orcutt J. A., Cronheim G. E. Adrenolytic Properties of Rauwolfia Alkaloids. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 116, 45.
- Osborn J. J. Experimental Hypothermia: Respiratory and Blood pH changes in Relation to Cardiac Function. *Am. J. Physiol.*, 1953, 175, 389.
- Page L. Effects of Hypothermia in Renal Function. *Am. J. Physiol.*, 1955, 181, 171.
- Page J. H. Serotonin (5. Hydroxytryptamine). *Physiol. Rev.*, 1954, 34, 563.
- Pascoe J. E. The Effects of Acetylcholine and Other Drugs on the Isolated Superior Cervical Ganglion. *J. Physiol.*, 1956, 132, 242.
- Paton W. D. M., Perry W. L. M. The Relationship Between Depolarization and Block in the Cat's Superior Cervical Ganglion. *Ibid*, 1953, 119, 43.

- Peacock S. Studies of Subcortical Motor Activity. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 144.
- Peacock S. M., Hodes R. Influence of Forebrain on Somatomotor Activity. II Facilitation. *J. Comp. Neurol.*, 1951, 94, 409.
- Pearson A. A. Role of Gelatinous Substance of Spinal Cord in Conduction of Pain. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1952, 68, 515.
- Pefle T. The Neuroanatomical Basis for Clinical neurology. N. Y., 1954.
- Penfield W., Rasmussen Th. The Cerebral Cortex of Man. N. Y., 1952. Цит. по Ройтбак, 1955.
- Petersen I. Differences in Sensitivity to Anesthetics of Motor Centres in the Cervical and Lumbar Region of the Spinal Cord. *Acta Physiol. Scand.*, 1952, 26, Suppl. 96.
- Peterson E. W., Magoun H. W., McCulloch W. S., Lindley D. B. Production of Postural Tremor. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 371.
- Pick E. P., Richards G. V. The Synergism of Anesthetics and Hypnotics with Curare and Curare-like Alkaloids. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1947, 90, 1.
- Pinelli P., Buchthal F. Muscle Actions Potentials in Experimental Peripheral Nerve Paresis. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1953, 5, 589.
- Pitts R. F., Magoun H. W., Ranson S. W. Localisation of the Medullary Respiratory Centres in the Cat. *Am. J. Physiol.*, 1939, 126, 673.
- Pletscher A., Shore P. A., Brodie B. B. Serotonin as a Mediator of Reserpine Action on Brain. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 116, 84.
- Purpura D. P. Further Analysis of Evoked «secondary discharge». A Study in Reticulo-Cortical Relations. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 246.
- Purpura D. P. Electrophysiological Analysis of Psychogenic Drug Action. I. Effect of LSD on Specific Afferent Systems in the Cat. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1956, 75, 122.
- Purpura D. P. Electrophysiological Analysis of Psychogenic Drug Action. II. General Nature of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) Action on Central Synapses. *Ibid*, 1956, 75, 132.
- Rall W. A Statistical Theory of Monosynaptic Input-Output Relations. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1955, 46, 373.
- Ranson S. W., The Tract of Lissauer and the Substantia Gelatinosa Rolandi. *AmJ. Anat.*, 1914, 16, 97.
- Ranson S. W., Hinsey J. C. Extensor Tonus after Transaction of the Brain Stem at Varying Levels. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1929, 70, 584.
- Reinhard J. E. Prolongation of hypnosis (due to evipan barbitol derivative) by epinephrine and insulin. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1945, 58, 210.
- Renshaw B. Influence of Discharge of Motoneurons upon Excitation of Neighboring Motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 167.
- Renshaw B. Effect of Presynaptic Volleys on Spread of Impulses over the Soma of Motoneurons. *Ibid*, 1942, 5, 232.
- Renshaw B. Central Effect of Centripetal Impulses in Axons of Spinal Ventral Roots. *Ibid*, 1946, 9, 191.
- Rhines R., Magoun H. W., Brain Stem Facilitation of Cortical Motor Response. *Ibid*, 1946, 9, 219.
- Rhines R., Magoun H. W., Windle W. The Bulbar Inhibitory Mechanisms in Concussion. *Am. J. Physiol.*, 1946, 146, 344.
- Richter C. P., Paterson A. S. On the Pharmacology of the Grasp Reflex. *Brain*, 1932, 55, 391.
- Riesser O., Neuschloss S. M. Physiologische und Kolloido-chemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1921, 91, 342.
- Rickenbach K., Meier R. Analyse der Atemwirkung des Morphins und des Diäthylamino — äthyl — tetra hydro — fluoranthens auf die vagale Atmungssteuerung durch differenzierte Reizung vagaler substrate. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.*, 1948, 6, 863.
- Rinaldi F., Himwich H. E. Alerting Responses and Actions of Atropine and Cholinergic Drugs. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1955, 73, 387.

- Rinaldi F., Himwich H. E. Cholinergic Mechanism Involved in the Function of the Mesodiencephalic Activating System. *Ibid*, 1955, 73, 396.
- Rinaldi F., Himwich H. E. A Comparison of Effects of Reserpine and Some Barbiturates on the Electrical Activity of Cortical and Subcortical Structures of the Brain of Rabbits. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, 61, 27.
- Rinaldi F., Himwich H. E. Drugs Affecting Psychotic Behavior and the Function of the Mesodiencephalic Activating System. *Dis. Nerv. Syst.*, 1955, 16, 133.
- Rioch D. McK., Rosenblueth A. Inhibition from the Cerebral Cortex. *Am. J. Physiol.*, 1935, 113, 663.
- Roger A., Rossi G. F., Zironcoli A. Le rôle des afferences des nerfs crâniens dans le maintien de l'état vigile de la préparation «encephale isolé.» *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 1.
- Rose J. E. The Cortical Connections of the Reticular Complex of the Thalamus. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1952, 30, 454.
- Rose J. E., Montcastle V. B. Activity of Single Neurons in the Tactile Thalamic Region of the Cat, in Response to a Transient Peripheral Stimulus. *Bull. John. Hopk. Hosp.*, 1954, 94, 238.
- Rossi G. F., Brodal A. Corticofugal Fibers to the Brain Stem Reticular Formation. *J. Anat.*, 1956, 90, 42.
- Rossi G. F., Zironcoli A. On the Mechanism of the Cortical Desynchronization Elicited by Volatile Anesthetics *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 383.
- Rothballe A. B. Studies on the Adrenaline-Sensitive Component of the Reticular Activating System. *Ibid*, 1956, 8, 603.
- Rose J. E., Woolsey C. N. A Study of Thalamo-Cortical Relations in the Rabbit. *Bull. John Hopk. Hosp.*, 1943, 73, 65.
- Rovetta P. Effect of Mescaline and LSD on Evoked Responses Especially of the Optic System of the Cat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 15.
- Rydin H. Influence of Different Temperatures on the Action of Drugs on Autonomic Effector Cells. *Chemic. Abstr.*, 1946, 40, 4801.
- Salerno G. L'azione del largactil sui disturbi vestibolari. *Ann. laringol. otol. rinol. faringol.*, 1955, 54, 1.
- Salmoiraghi G. C., Sollero L., Page J. H. Blockade by brom-lysergic-acid-diethylamide (BOL) of the Potentiating Action of Serotonin and Reserpine on Hexobarbital Hypnosis. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 117, 166.
- Sauvage G., Berger F., Boeckelheide V. The Conversion of p-erythroidine to Derivatives of the Desmethoxy Series and Some Pharmacological Properties of apo- β -erythroidine. *Science*, 1949, 109, 627.
- Scheibel M., Scheibel A., Mollica A., Moruzzi G. Convergence and Interaction of Afferent Impulses on Single Units of Reticular Formation. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 309.
- Scherer J., Henneman E. The Effect of Myanesin on Experimental Spasticity in Cats. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1949, 97, 342.
- Schneider J. A., Plummer A. J., Earl A. E., Gaunt R. Neuropharmacological Aspects of Reserpine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, 60, 17.
- Schreiner L. H., Lindsley D. B., Magoun H. W. Role of the Brain Stem Facilitatory System in Maintenance of Spasticity. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 206.
- Secher O. The Peripheral Action of Ether Estimated on Isolated Nerve-Muscle Preparation. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 1951, 7, 103.
- Shaw E., Wolley D. W. Pharmacological Properties of some Antimetabolites of Serotonin Having Unusually High Activity on Isolated Tissues. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1954, 111, 43.
- Sherrington C. S. Decerebrate Rigidity and Reflex Coordination of Movements. *J. Physiol.*, 1898, 22, 319.
- Sherrington C. S. Flexion Reflex of the Limb Crossed—Extension Reflex and Reflex Stepping and Standing. *Ibid*. 1910, 40, 28.

- Shore P. A., Pletscher A., Tomich E. G., Kuntzman R., Brodie B. Release of Blood Platelet Serotonin by Reserpine and Lack of Effect on Bleeding Time. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1956, 116, 232.
- Sloan N., Jasper H. The Identity of Spreading Depression and Suppression. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1950, 2, 59.
- Smith L. W. 1942. Цит. по Fuhrman F. A., 1946.
- Smith W. The Functional Significance of the Rostral Cingular Cortex as Revealed by its Responses to Electrical Stimulation. *J. Neurophysiol.*, 1945, 8, 241.
- Snider R. Interrelations of Cerebellum and Brain Stem. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1952, 30, 267.
- Snider R. S., Magoun H. W. Facilitation, Produced by Cerebellar Stimulation. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 335.
- Snider R. S., Woolsey C. N. Extensor Rigidity on Cats Produced by Simultaneous Ablation of the Anterior Lobe of the Cerebellum and the Pericruciate Areas of the Cerebral Hemispheres. *Am. J. Physiol.*, 1941, 133, 455.
- Snider R. S., Magoun H. W., McCulloch W. S. A Suppressor Cerebello-Bulbo-Reticular Pathway from Anterior Lobe and Paramedian Lobules. *Fed. Proc.*, 1947, 6, 207.
- Snider R. S., McCulloch W. S., Magoun H. W. A Cerebello-Bulbar Reticular Pathway for Suppression. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 325.
- Sprague J. M. Stimulation of Reticular Formation in Intact, Unanesthetized and in Decerebrated Cats. *Fed. Proc.*, 1953, 12, 137.
- Sprague J. M., Chambers W. W. Control of Posture by Reticular Formation and Cerebellum in the Intact, Anesthetized and Unanesthetized and Decerebrate Cats. *Am. J. Physiol.*, 1953, 176, 137.
- Sprague J. M., Chambers W. W. Regulation of Posture in Intact and Decerebrated Cats. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 451.
- Sprague J. M., Schreiner L. H., Lindsley D. B., Magoun H. W. Reticulo-Spinal Influences on Stretch Reflexes. *Ibid*, 1948, 11, 501.
- Starzl T. E., Magoun H. W. Organization of the Diffuse Thalamic Projection System. *Ibid*, 1951, 14, 133.
- Starzl T. E., Taylor C. W., Magoun H. W. Ascending Conduction in Reticular Activating System, with Special Reference to the Diencephalon. *Ibid*, 1951, 14, 460.
- Starzl T. E., Taylor C. W., Magoun H. W. Collateral Afferent Excitation of Reticular Formation of Brain Stem. *Ibid*, 1951, 14, 479.
- Stoll W. A. Lysergsäure-diäthylamid-ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. *Schweiz. Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1947, 60, 279.
- Storm van Leeuwen W. Van der Made. Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Reflexfunktionen des Rückenmarke von Warmenblütern und Kaltblütern. *Arch. ges. Physiol.*, 1916, 165, 37.
- Straub W. Die Digitalisgruppe. *Handbuch Exp. Pharm.* 1924, 2, 1352.
- Szentagothai J., Kiss T. Projection of Dermatomes on the Substantia Gelatinosa. *Arch. Neurol. & Psychiatr.*, 1949, 62, 734.
- Taddei C., Mosetti P. L'Arfonad nell'ipotermia controllata. *Minerv. Chirurg.*, 1955, 10, 373.
- Taverner D. The Action of Alpha-Beta-dihydroxy-gamma-(2-methylphenoxy)-propane (myanesin) on the Spinal Cord of the Cat. *Brit. J. Pharm.*, 1952, 4, 655.
- Ten Cate J., Walop J. N. The Action of Diethylaminoethanol on the Effect of Vagal Stimulation on the Frog Heart. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1952, 92, 79.
- Ten Cate J., Horsten G. P. M., Koopman L. The Influence of the Body Temperature on the EEG of the Rat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 231.
- Terzian H. Étude électroencephalographique de l'action centrale de la chlorpromazine (4560 RP) Sem. Hôp., Paris, 1954, 14, 838.
- Terzian H. Étude de l'action de largactil (4560 RP) et du pendiomide sur l'activité électrique cérébrale du lapin. *Rev. Neurol.*, 1954, 91, 445.

Terzian H. Étude électroencephalographique de l'action centrale de la chlorpromazine (4560 RP) Sem. Hôp., Paris, 1954, 14, 838.

Thesleff A. Acta Thoms. Thuli. Retic. Tillim. Med. Toenni. over th. Tourn. chien. 1938, Tower S. and In. Trapol. and Re. Serpen. Traube. hauses. Turner. électro. phiques. physiolo. Veghely. mia és. Vernier. Verzean. Recruit. Verzean. Convuls. Ibid, 19. Virtue. Vogt M. System. J. Physi. Walker. phic Met. Walker. J. Neuro. Ward A. Ward A. Tremor. Ward J. cal Stim. 1952, 30. Ward J. cinguli in. Wescoe. The Infl. J. Pharm. Wikler A. Ibid, 194. Wikler A. and Mult. 58, 193.

- Terzuolo C. Excitation et inhibition du tétanos strychnique chez le chat curarisé. *Arch. Int. Physiol.*, 1952, 60, 225.
- Thesleff S. The Effect of Anesthetic Agents on Skeletal Muscle Membrane. *Acta Physiol. Scand.*, 1956, 37, 335.
- Thomson W., Bach L. Some Functional Connections between Hypothalamus and Medulla. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 455.
- Thulin C. A. Motor Effects from Stimulation of the Vestibular Nuclei and the Reticular Formation. *Acta Physiol. Scand.* 1953, 28, Suppl. 103.
- Tillim S. J. Migrain Head ache relived by hypoglycemic reaction. *Ann. Int. Med.*, 1944, 20, 597.
- Toennies J. F. Conditioning of Afferent Impulses by Reflex Discharge over the Dorsal Roots. *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 515.
- Tournade A., Chevillot M., Chardon G. Exagération chez le chien refroidi des effets physiologiques de l'acétylcholine. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 166.
- Tower S. S. Extrapyrarnidal Action from the Cat's Cerebral Cortex: Motor and Inhibitory. *Brain*, 1936, 59, 408.
- Trapold J. H., Plummer A. J., Jonkman F. T. Cardiovascular and Respiratory Effects of Serpasil, a new Crystalline Alkaloid from Rauwolfia Serpentina Benth in the Dog. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1954, 110, 205.
- Traube L. Über die Wirkungen der Digitalis etc. *Annalen der Charitekrank-hauses zu Berlin*. 1851, 1 Quartalheft, 56.
- Turner M., Berard E., Turner N., Franco N. Modification électro-encephalo-graphiques, électro-dermographiques et électro-myogra-phiques provoquées par le chlorpromazine chez l'homme. *EEG Clin. Neuro-physiol.*, 1956, 8, 25.
- Veghelyi P., Harsing L., Köver G., Fonyody L. Hypother-mia és hibernatio. *Orvostud. hetilap.*, 1955, 1, 14.
- Vernier V. G., Unna K. R. *Fed. Proc.*, 1953, 12, 376.
- Verzeano M., Lindsley D. B., Magoun H. W. Nature of Recruiting Response. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 183.
- Verzeano M., Naquet R., King E. E. Action of Barbiturates and Convulsants on Unit Activity of Diffusely Projecting Nuclei of Thalamus. *Ibid*, 1955, 18, 502.
- Virtue R. W. Hypothermic Anesthesia. Springfield. U. S. A. 1955.
- Vogt M. Brain Sympathin. 19 *Int. Physiol. Congr. Abstr.*, 1953, 857.
- Vogt M. The Concentration of Sympathin in Different Parts of Central Nervous System under the Normal Conditions and after the Administration of Drugs. *J. Physiol.*, 1954, 123, 451.
- Walker A. A Study of the Cerebello-Cerebral Relationship by the Oscillogra-phic Methods. *J. Physiol.*, 1937, 90, 39 P.
- Walker A. An Oscillographic Study of the Cerebello-Cerebral Relationships. *J. Neurophysiol.*, 1938, 1, 16.
- Ward A. A. Decerebrate Rigidity. *Ibid*, 1947, 10, 89.
- Ward A. A. The Cingular Gyrus: Area 24. *Ibid*, 1948, 11, 13.
- Ward A. A., McCulloch, Magoun H. W. Production of an Altering Tremor at Rest in Monkeys. *Ibid.*, 1948, 11, 317.
- Ward J. Motor Phenomena Elicited in the Unanesthetized Animal by Electri-cal Stimulation of the Cerebral Cortex. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1952, 30, 223.
- Ward J., Lequire V. Responses Elicited by Stimulation of the Gyrus cinguli in Unanesthetized Cats. *Anat. Rec.*, 1950, 106, 256.
- Wescow W. C., Green K. E., McNamara B. P., Krop S. The Influence of Atropine and Scopolamine on the Central Effects of DFP. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1948, 92, 63.
- Wikler A. Studies on the Action of Morphine on the Central Nervous System. *Ibid*, 1944, 80, 176.
- Wikler A. Effects of Morphine, Nembutal, Ether and Eserine on Two-Neuron and Multi-Neuron Reflexes in the Cat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 58, 193.

- Wikler A. Sites of Mechanisms of Action of Morphine and Related Drugs in the Central Nervous System. Pharmacol. Rev., 1950, 2, 435.
- Wikler A. Pharmacological Dissociation of Behavior and EEG «sleep patterns» in Dogs: Morphine, N-allylmorphine and Atropine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1952, 79, 261.
- Wikler A., Frank K. Hind Limb Reflexes of Chronic Spinal Dogs During Circles of Addiction to Morphine and Metadon. J. Pharm. Exp. Therap., 1948, 94, 382.
- Wikler A., Goodell H., Wolff H. G. Studies on Pain. The Effects of Analgesic Agents on Sensation other than Pain. Ibid, 1945, 83, 294.
- Wolley D. W., Shaw E. Some Neurophysiological Aspects of Serotonin. Brit. Med. J., 1954, 2, 122.
- Wright E. B. Effect of Mephenesin and other Depressants on Spinal Cord Transmission in Frog and Cat. Am. J. Physiol., 1954, 179, 390.
- Zaimis E. T. The Action of Decamethonium in Normal and Denervated Mammalian Muscle. J. Physiol., 1951, 112, 76.
- Zipf H. F., Miesterneck H. Digitalisstoffe und Impulsgangsenkung des Herzens. Arch. exp. Pathol. Pharm., 1953, 219, 64.

**Новые данные по фармакологии ретикулярной формации
и синаптической передачи**

Труды кафедры фармакологии I Ленинградского медицинского института
имени академика И. П. Павлова

Редактор сборника А. В. Вальдман

Сдано в набор 22/X 1957 г. Подписано к печати 10/II 1958 г. М-09059. Формат 60 × 92¹/₁₆.
Печ. л. 17. Тираж 2000 экз. Зак. № 933. Цена 12 р.

Ленинградский Совет народного хозяйства. Управление полиграфической промышленности.
Типография № 1 «Печатный Двор» им. А. М. Горького. Ленинград, Гатчинская, 26.

and Related Drugs
435.
EEG sleep pat-
Proc. Soc. Exp.
spinal Dogs During
xp. Therap., 1948,
Pain. The Effects
5, 83, 294.
ects of Serotonin.
s on Spinal Cord
390.
and Denervated
gangsenkung des

формации
динского института
9069. Формат 60 x 92/100
12 р.
ической промышленности.
град, Гатчинская, 26.

12 p.

